

Aus dem Fachbereich 2
der Freien Universität Berlin
Medizinische Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ernst-Otto Riecken

**VERGLEICHENDE QUANTITATIVE BESTIMMUNGEN
VON ALBUMIN UND DER IMMUNGLOBULINE A, G
UND M IM NASENSEKRET
HYPOSENSIBILISierter HAUSSTAUB-
ASTHMATIKER UND GESUNDER
KONTROLLPROBANDEN**

**Vergleichende Untersuchung zwischen kinetischer
Nephelometrie und radialer Immundiffusion**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den
Medizinischen Fachbereichen
der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reinhard Schöngarth
aus
Berlin
1903



Aus dem Fachbereich 2 der Freien Universität Berlin
Medizinische Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.Ernst-Otto Riecken

VERGLEICHENDE QUANTITATIVE BESTIMMUNGEN VON ALBUMIN
UND DER IMMUNGLOBULINE A, G UND M IM NASENSEKRET
HYPOSENSIBILISierter HAUSSTAUBASTHMATIKER
UND GESUNDER KONTROLLPROBANDEN

Vergleichende Untersuchung zwischen kinetischer
Nephelometrie und radialer Immundiffusion

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reinhard Schöngarth
aus Berlin

Referent: Professor Dr.H. M i c h e l
Korreferent: Professor Dr.U. H o p f

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.Januar 1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.0.0	Einleitung	4
1.1.0	Immunglobuline in Sekreten	4
1.2.0	Bildungsorte	10
2.0.0	Hauptteil	14
2.1.0	Probanden	14
2.2.0	Gewinnung von Nasensekret	25
2.3.0	Quantitative Immunglobulinbestimmung	28
2.3.1	Kinetische Nephelometrie	28
2.3.2	Radiale Immundiffusion	32
2.4.0	Ergebnisse der quantitativen Albumin- und Immunglobulinspiegel im Nasen- sekret	35
2.4.1	Befunde der Albuminbestimmung	36
2.4.2	Befunde der quantitativen immunologi- schen Bestimmung von IgA, IgM und IgG im Nasensekret	37
2.5.0	Zusammenfassung der Ergebnisse	65
3.0.0	Diskussion	67
4.0.0	Zusammenfassung	80
5.0.0	Literaturverzeichnis	82

1.0.0 Einleitung

In der vorliegenden Untersuchung werden Immunglobulinkonzentrationen der Immunglobulinklassen G, A und M sowie die Albuminkonzentration im Nasensekret von gesunden Personen und von gegen Hausstaub beziehungsweise gegen Hausstaubmilben hyposensibilisierten Asthmatikern verglichen. Quantitative Immunglobulinbestimmungen im Nasensekret bei Hausstaub- beziehungsweise Hausstaubmilbenasthmatikern nach spezifischer Hyposensibilisierung waren zum Zeitpunkt unserer eigenen Untersuchungen noch nicht durchgeführt worden.

Dabei wird das sekretorische Immunglobulin A (s-IgA) im Nasensekret, dem eine protektive Funktion für die Nasenschleimhaut gegenüber äußeren Einflüssen (1) zugeordnet wird, eine besondere Berücksichtigung finden.

1.1.0 Nach TOMASI 1972 (1) teilen wir in innere und äußere Sekrete ein. Innere Sekrete wie Synovialflüssigkeit, Liquor, Pleura- und Peritonealflüssigkeit enthalten die Immunglobulinklassen in ähnlichem Verhältnis wie Serum mit Ausnahme des IgM, welches wegen seiner Molekülgröße in den inneren Sekreten in geringerer Konzentration vorkommt. Den inneren Sekreten werden die äußeren Sekrete gegenübergestellt, die ein mit der Außenwelt verbundenes System darstellen. Äußere Sekrete sind beispielsweise Nasensekret, Tracheobronchialsekret, Kolostrum, Tränenflüssigkeit, Parotisschleim, Intestinalschleim, Uterovaginalsekret und Urin. In den äußeren Sekreten findet sich eine Prädominanz des s-IgA. Sein Anteil an den Immunglobulinen im Serum macht nur 10 bis 20% aus, in den äußeren Sekreten findet es sich aber zu 60 bis annähernd 100% (2). Aber auch IgM und IgE kommen

in den äußeren Sekreten in höherer Konzentration als in den inneren Sekreten vor, so daß ihr Auftreten nicht allein durch Diffusion erklärt werden kann. IgA, IgM und IgE müssen folglich zusätzlich lokal produziert werden können.

Dem IgM wird nach Untersuchungen von BRANDTZAEG (3,4) und CRABBE/HEREMANS (5) eine Stellvertreterfunktion bei IgA-Mangel zugesprochen.

In den Sekreten wurden gegen verschiedene Viren, Bakterien und auch unbelebte Antigene (Allergene) spezifische Antikörperaktivitäten nachgewiesen, die überwiegend auf dem s-IgA basieren (1).

Im Serum liegt das Immunglobulin A größtenteils in der monomeren Form mit einer Sedimentationskonstante von 7 S (SVEDBERG) vor. Wie auch die übrigen Immunglobuline ist es aus je zwei H- und L-Ketten (H = heavy, L = light) aufgebaut. In den Sekreten ist die monomere 7 SVEDBERG- IgA-Form jedoch nur zu 10 - 20% an der Gesamtkonzentration des IgA beteiligt (6, 7). Die restlichen 80 - 90% stellen polymere Formen dar, worunter das IgA mit einer Sedimentationskonstante von 11 S und einem von der Bestimmungsmethode abhängigen Molekulargewicht von 390 000 (1) bis 420 000 (8) neben Formen von 15 bis 18 S dominiert. Diese polymeren IgA-Formen werden als sekretorisches IgA und ihre charakteristische Glykoproteinkomponente als sekretorische Komponente (SC oder SP = secretory piece) bezeichnet. Ein 11 S IgA-Molekül besteht aus zwei 7 S IgA-Molekülen (Monomeren), einer SC und einer J-Kette (J = joining) (1), so daß sich als Molekülformel $(\alpha_2 L_2)_2 J_1 SC_1$ ergibt (9, 10).

SC findet sich in freier Form auch in Sekreten von Gesunden (11, 12).



Die SC besitzt drei Antigendeterminanten:

A_1 , A_2 , I (A = accessible, I = inaccessible), von denen die I-Determinante in der gebundenen SC nicht nachweisbar ist (13). 1978 wurde von der Gruppe um ISCAKI eine weitere antigene Determinante vermutet, die mit R von Mercaptoresistent bezeichnet wurde (14).

Es gelang in vitro, freies SC an Serum-IgA und Serum-IgM so zu binden, daß es von nativem s-IgA beziehungsweise s-IgM nicht unterscheidbar war (15, 16).

Ebenfalls enthält das in den Sekreten vorkommende s-IgM die sekretorische Komponente und die J-Kette. Dieses s-IgM mit der Sedimentationskonstante von 19 S hat dann die Molekülformel: $(\mu_2L_2)_5J_1SC_1$. Allerdings sind nur 60-70% der IgM-Moleküle über fast ausschließlich nichtkovalente Bindungen an die SC gebunden, während über 90% der s-IgA-Moleküle an die SC über kovalente und nichtkovalente Bindungen geknüpft sind (16).

Auch für das s-IgM wurden dem s-IgA ähnliche Eigenschaften bewiesen, wie beispielsweise ein virusneutralisierender Effekt (17).

Die J-Kette, die sowohl dem dimeren IgA als auch dem 19 SVEDBERG-IgM eigen ist, bestimmt die selektive Kombination mit der SC (18). Sie findet sich nicht bei monomerem IgA und nicht beim IgG (19). Zur J-Kette bestehen aus schließlich kovalente Bindungen (10).

Für das s-IgA wurden nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen unterschiedliche Molekülmodelle postuliert. Nach SVEHAG und BLOTH (20) wird das s-IgA als dicht gepacktes Molekül mit zwei übereinanderliegenden Y-förmigen IgA-Monomeren mit dazwischenliegender SC beschrieben (Abb. 1a). TOMASI beschreibt auch eine Linearform, bei der die schweren Ketten (H-Ketten) zweier monomerer IgA-Moleküle gestreckt über SC als Zwischenglied verbunden sind (Abb. 1b). Im Gegensatz dazu folgerten 1975 BJÖRK und

LINDH (8) aus Untersuchungen hydrodynamischer Parameter eine mehr gestreckte Gestalt, bei der die IgA-Monomere an ihren C-terminalen Enden verbunden sind (Abb. 1c). Die Abbildungen 1 bis 3 und die Tabelle 1 zeigen Molekülmodelle und die Sedimentationskonstanten beziehungsweise Molekulargewichte der IgA-, IgM- und IgG-Moleküle.



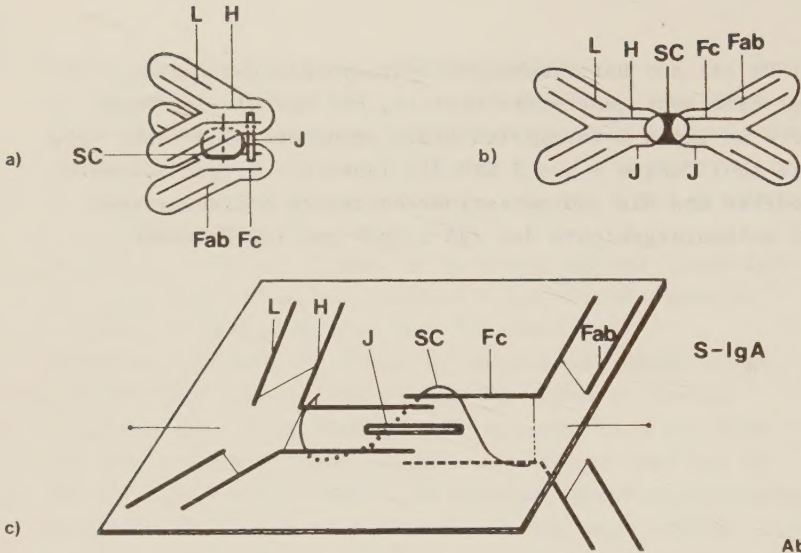


Abb. 1a-c

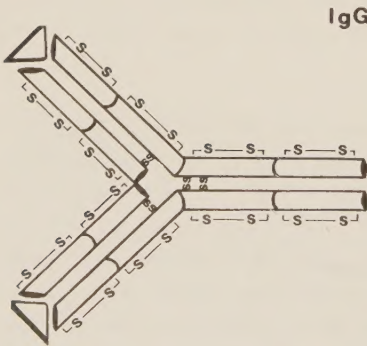


Abb. 2

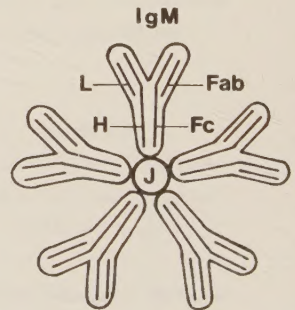


Abb. 3

- Abb. 1a: S-IgA-Modell nach SVEHAG u. BLOTH (20)
 1b: S-IgA-Modell nach TOMASI (1)
 1c: S-IgA-Modell nach BJÖRK u. LINDH (8)
 2: Schematisches IgG-Modell
 3: Grundstruktur des IgM

SC = Sekretorische Komponente, J = Joining chain,
 L = Light chain, H = Heavy chain

	Sedimentations- konstante in SVEDBERG	Molekulargewicht
s-IgA	11 - 11,5 (10,9)	385000 - 420000 (420000)
IgA-Dimer	9 (9,5)	~360000 (360000)
IgA-Monomer	7 (6,3)	~160000 (160000)
SC	(4,4)	58000- 97000 (75000)
J-Kette	1,4	15000 (15000)
IgM	19	950000
IgG	7	155000

Tab. 1 : Sedimentationskonstanten und Molekulargewichte
der Immunglobuline A, M und G.

Die Angaben über Molekulargewichte differieren in Abhängigkeit von den einzelnen Bestimmungsmethoden. Die Angaben in den Klammern beziehen sich auf LINDH und BJÖRK (8). Alle anderen Werte nach TOMASI und KOBAYASHI (1, 12).

1.2.0 Im folgenden Kapitel soll über die Bildungs-
orte der beteiligten Komponenten, ihre Kombinations-
orte sowie über den Transport in das Sekret gesprochen
werden. Das unterschiedliche Verteilungsmuster der Immun-
globuline in den Sekreten und im Serum wirft die Frage
nach der Herkunft der einzelnen Immunglobuline auf.
Wenn alleine eine passive Diffusion vom Serum ins Se-
kret angenommen würde, müßte die Immunglobulinkonzentration
der Sekrete der des Serums annähernd gleichen. Wie schon
erwähnt, ist das dominierende Immunglobulin in den äuße-
ren Sekreten das s-IgA und bei Patienten mit selektivem
IgA-Mangel das s-IgM. Folglich kann eine passive Diffu-
sion vom Serum in die Sekrete zumindest nicht die einzi-
ge Transportform sein. Zahlreiche Untersuchungen, darun-
ter mit Immunfluoreszenzmethoden durchgeführte, stützen
die Hypothese einer lokalen Immunglobulinproduktion von
IgA und IgM (21, 22, 23, 24, 25, 32, 36), aber auch von
IgG (21, 32, 36) und von IgE (31, 32, 36).

In neueren Untersuchungen werden die Erkenntnisse über
Synthese- und Transportmodelle zusammengefaßt (25, 26,
27). Die Immunglobuline A, M, G, E und D können lokal
produziert werden.

Die sekretorischen Immunglobuline werden ohne SC lokal
von den Plasmazellen in der Lamina propria mucosae, die
dem Drüsenepithel anliegen, gebildet. Die J-Kette wird
ebenfalls von den Plasmazellen gebildet. J-Kette und SC
finden sich nur in den sekretorischen Immunglobulinen
A und M. Eine J-Kette verbindet dann über kovalente
Bindungen zwei 7 SVEDBERG- IgA-Monomere zum IgA-Dimer
beziehungsweise fünf IgM-Monomere zu einem IgM-Pentamer.
Das sekretorische, seröse Drüsenepithel läßt bevor-
zugt IgA-Dimer oder auch höhere Polymere von IgA und das
pentamere IgM hindurch. Die SC wirkt dabei als Membran-
rezeptor.

Die J-Kette bestimmt die selektive Kombination mit der SC über eine Konformationsänderung des Immunglobulinmoleküls. Dieser Vorgang löst nach Stabilisierung des SC-Ig-J-Komplexes durch Disulfidbrücken die Pinocytose aus. Die SC wird in der Golgi-Region seröser Drüsenzellen gebildet. In mukösen Zellen ließ sich SC nicht nachweisen. Die Ausschleusungsrichtung des SC-Immunglobulinkomplexes wird durch die Membranarchitektur und auch durch ATP (Adenosintriphosphat)-verbrauchende Mikrofilamente (28) bestimmt. An dem apikalen Zellabschnitt erfolgt der Ausstoß in das Drüsenlumen. Einige Komplexe erreichen das Lumen nach dem Transport über die Zellmembran durch Passage der Zonula occludens (tight junctions) (24).

Die SC ist in den Sekreten im Überschuß vorhanden (11). Dieser Überschuß an SC scheint für eine ausreichende Immunglobulin-SC-Komplexbildung und Erhaltung bestehender Komplexe notwendig zu sein. Freie SC gelangt direkt durch den apikalen Teil der Zelle mit den Komplexen ins Lumen (24).

Der für die IgA-J-SC-Komplexe beschriebene Transportmechanismus muß auch für das IgM angenommen werden. Im Unterschied zum s-IgA ist der SC-IgM-Komplex nicht sehr stabil, da er ausschließlich durch nichtkovalente Bindungen aufrechterhalten wird (16).

Die Komplexbildung mit SC gibt den sekretorischen Immunglobulinen einen Stabilitätsvorteil gegenüber enzymatischen Einflüssen. Daher sind die sekretorischen Immunglobuline im proteaseenthaltenden Milieu der äußeren Sekrete stabil (29).

Das 7-SVEDBERG-IgA der Sekrete ist identisch mit dem monomeren Serum-IgA und gelangt zumindest zum Teil aus dem Serum in die Sekrete, zum anderen Teil wird es lokal produziert oder entsteht durch Dissoziation von s-IgA-Molekülen (22, 23).

Das IgG der Sekrete unterscheidet sich nicht vom Serum-IgG. Eine Bindung an SC konnte nicht nachgewiesen werden (30). Es gelangt durch passive Diffusion aus dem Serum und aus lokalen Plasmazellen in die Sekrete. Die Angaben über den Anteil des lokal produzierten IgG am Gesamt-IgG im Nasensekret schwanken (32).

Albumin erreicht das Nasensekret allein durch passive Diffusion vom Serum her.

Die Abbildung 4 gibt eine graphische Übersicht über die Bildungsorte und die Transportwege der Immunglobuline.

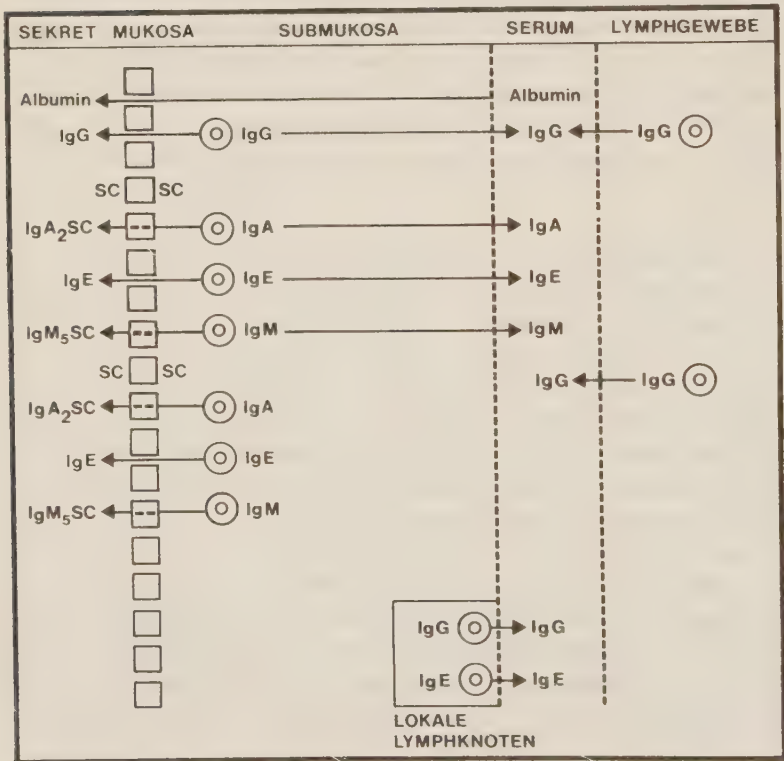


Abb.4

Die Konzentrationsangaben der Immunglobuline im Nasensekret schwanken in der bisher veröffentlichten Literatur abhängig von der Abnahmetechnik der Sekrete und von der Bestimmungsmethode. Vorweg sei gesagt, daß die Konzentration individuell unterschiedlich und tageszeitlichen Schwankungen unterworfen sind (33, 34, 35). Nach HUGHES und JOHNSON (34) sollen die Schwankungen teilweise vom ACTH-Cortisol-Rhythmus abhängig sein. Von MENZIO und anderen (35) konnte jedoch nur die Hypothese einer Abhängigkeit der s-IgA-Produktion von der allgemeinen mitotischen Aktivitätsschwankung bewiesen werden. Außerdem muß der Sekretionszustand berücksichtigt werden. Er ist auch vom lokalen Reiz abhängig. Einer hohen sekretorischen Aktivität folgt eine niedrigere Immunglobulinkonzentration. Einige Autoren bezogen daher die Immunglobulinkonzentrationswerte im Nasensekret auf einen Immunglobulin-Albumin-Quotienten oder auf einen Immunglobulin-Gesamtprotein-Quotienten.

2.0.0 Hauptteil

2.1.0 Probanden

Das Nasensekret von sechzehn gegen Hausstaub und/oder Hausstaubmilben hyposensibilisierten Asthmatikern und von zehn gesunden Personen wurde untersucht.

Von den sechzehn Asthmatikern waren sieben männlich und neun weiblich. In der Kontrollgruppe wurden fünf weibliche und fünf männliche Probanden untersucht.

Das Durchschnittsalter der Asthmatikergruppe betrug sechsunddreißig Jahre, das der Kontrollgruppe vierunddreißig Jahre. Die durchschnittliche Dauer der Asthmaerkrankung lag bei 14,6 Jahren.

Die Patienten wurden nach den Unterlagen der Medizinischen Poliklinik, Allergiesprechstunde von Herrn Professor Dr.med.H.MICHEL, und der Hals-Nasen-Ohren-Poliklinik (Herr Professor Dr.med.D.ZÜHLKE), Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, ausgesucht. Einige Probanden der Kontrollgruppe stellten sich aus dem Bekanntenkreis zur Verfügung.

Alle Probanden wurden vor der Sekretentnahme internistisch und HNO-ärztlich untersucht. Bei den Probanden der Kontrollgruppe wurde eine Allergie beziehungsweise eine Erkrankung des Respirationstraktes anamnestisch ausgeschlossen, die Probanden der Asthmatikergruppe wurden mittels des Prick-Tests ausgetestet (37).

Der erste Nachweis eines Hausstaubantigens durch positive Hautreaktionen liegt ungefähr sechzig Jahre zurück. 1922 wurde die akzidentelle Auslösung eines Asthmaanfalls im Rahmen einer intrakutanen Testung mit Hausstaub beschrieben (38). Allerdings muß an dieser Stelle auch darauf hingewiesen werden, daß Hausstaub in seiner Zusammensetzung nicht identisch ist, damit auch kein einheitliches Antigen ist, und daß außerdem falsch positive Reaktionen auch bei Normalpersonen vorkommen (39).

In Kenntnis dieser Untersuchungen wurden Patienten mit positivem Prick-Test gegen Hausstaub und/oder Hausstaubmilben (*Dermatophagoides farinae* und *pteronyssinus*) ausgewählt, die eine spezifische Hyposensibilisierung mit dem betreffenden Allergen in ansteigender Dosierung erfahren hatten. Die Hyposensibilisierung wurde parenteral vorgenommen, in einem Fall erfolgte sie peroral. Die Auswirkung auf die allgemeine Antikörperbildung im Nasensekret ist Gegenstand der Untersuchung.

In der HNO-ärztlichen Untersuchung (Tabelle 3) wurde besondere Rücksicht auf Erkrankungen des oberen Respirationstraktes genommen. Dabei wurden in einigen Fällen auch Beurteilungen durch Nasennebenhöhlenröntgen vorgenommen. In der gesunden Probandengruppe wurde aus strahlenmedizinischen Gründen auf Röntgenuntersuchungen verzichtet. Krankheiten des Respirationstraktes wurden allein durch Inspektion ausgeschlossen.

Alle Asthmatiker erhielten vor der Untersuchung einen von uns entwickelten Allergie-Anamnese-Fragebogen zugeschickt, den sie zu Hause ausfüllen sollten. Der Fragebogen wurde am Untersuchungstag mit den Patienten besprochen. Mit diesem Fragebogen erfaßten wir Krankheitsdauer, Krankheitshäufigkeit, die Akuität des Asthmas, berufliche und häusliche Belastungen sowie die Therapie.

Auf den nächsten Seiten findet sich eine Gegenüberstellung der Patienten (Tabelle 2). Da bei den Probanden Nasensekret aus jeder Nasenseite entnommen wurde, werden jedem Probanden zwei Lfd.-Nr. zugeordnet.

Nasensekret Lfd. Nr.	Alter (J.)	Geschl.	Prick-Test	Asthma seit ... Jahren	Behandlung	Klinik (Asthmahäufigkeit)
1+2	30	m.	Hausstaub, Hausstaubmilben, Roßhaar	5	2 x SDL (1978), Asthmolysin	seltener
3+4	56	w.	Hausstaub, Hausstaubmilben, Roßhaar	21	1 x ADL (1978), Berotec [®] , Broncho-Euphyl [®]	kein Anfall mehr
5+6	54	m.	A ₁ , Hausstaub	33	1 x ADL (1979), Intal [®] , Berotec [®] , Mucosolvon [®] , Euphyllin	früher tägl., jetzt 1x im Monat
7+8	35	m.	A ₁ , A ₂ , Hausstaub, Hausstaubmilben, Katzenfell, B ₂ , B ₃	5	SDL (1975/76), ADL (1978), Sultanol [®] , Euphyllin	früher tägl., jetzt kein An- fall mehr
9+10	59	w.	Hausstaub, Hausstaubmilben	20	ADL (1978)	kein Anfall mehr
11+12	19	m.	A ₁ , A ₂ , Hausstaub, Hausstaubmilben	16	SDL (1976), ADL (1978)	früher tägl., jetzt 1 x im Halbjahr

Tab. 2: Asthmatischergruppe
Erklärung s.S.19

Nasensekret Lfd. Nr.	Alter (J.)	Geschl.	Prick-Test	Asthma seit Jahren	Behandlung	Klinik (Asthmahäufigkeit)
13 + 14	17	m.	Hausstaub, Hausstaubmilben, Roßhaar	6	orale SDL (1978, 1979, 1980)	subjekt. Besserg., früher u. jetzt ca. 1 x i. Halbj.
15 + 16	37	w.	Hausstaub, Hausstaubmilben	5	SDL seit 1978 1 x im Monat, Sultano [®] , Sanasthmyl [®]	früher tägl., jetzt seltener
17 + 18	49	w.	Hausstaub, Hausstaubmilben	6	3 x seit 1975	früher tägl., jetzt nicht mehr
19 + 20	22	w.	Hausstaub, Hausstaubmilben	10	1 x 1979/80, Sultanol [®] , Viaron [®] , Bricanyl [®] , Euphyllin [®]	keine Besserung, mehrmals i. d. Wo- che Anfälle
21 + 22	22	m.	A ₁ , A ₂ , Kätzehaar	20	SDL 1979, Katze fortge- geben	früher tägl., jetzt 1 x im Monat
23 + 24	26	w.	Hausstaub, Hausstaubmilben, B ₂ , Gräserpollen	8	2 x seit 1976 bis 1978	früher tägl., jetzt keine An- fälle mehr

Fortsetzung Tab. 2: Asthmatikergruppe
Erklärung s. S. 19

Nasensekret Lfd. Nr.	Alter (J.)	Geschl.	Prick-Test	Asthma seit ... Jahren	Behandlung	Klinik (Asthmahäufigkeit)
25 + 26	46	w.	A ₁ , A ₂	2	SDL 1979, Euphyllin®, Bricanyl®, Berotec®	keine Besserung
27 + 28	44	w.	A ₁ , A ₂ Haus - staub, Haus - staubmilben, Bettfedern	27	SDL 1977, ADL 1978	früher 1 x im Halb- jahr, jetzt keine Anfälle
29 + 30	43	w.	Hausstaub, Hausstaubmilben	29	2 x Hyposens. (1973, 1976 - 1978/79), Tavegil®, Bronchospasmin®, Lomupren®	keine Besserung
31 + 32	41	m.	Hausstaub, B ₂	20	ADL 1978, 1980	keine subj. Besse- rung, früher tägl., jetzt seltener

Fortsetzung Tab. 2: Asthmatikergruppe
Erklärung s.S. 19

Erklärungen zu Tabelle 2: Asthmatikergruppe

- A₁ : Gemischte Inhalationsallergene (Federn, Hausstaub, Hundehaare,-schuppen, Katzenfell, Pferdehaare,-schuppen)
- A₂ : Gemischte Inhalationsallergene (Kaninchenfell, Kuhhaare,-schuppen, Menschenhaare,-schuppen, Schafwolle)
- B₂ : Gräserpollen (Glatthafer, wolliges Honiggras, Kammgras, Knäuelgras, Lolch, Rispengras, Ruchgras, Schwingelgras, gemeines Straußgras, Trespe, Wiesenfuchsschwanz, Wiesenlieschgras)
- B₃ : Baumpollen (Birke, Buche, Eiche, Erle, Esche, Haselstrauch, Pappel, Platane, Ulme, Weide)
- SDL : Spezifische Desensibilisierungslösung
(mit phosphat-gepuffelter physiol.NaCl-Lösung oder mit Glycerin extrahierte allergene Substanzen).
- ADL : Adsorbierte Desensibilisierungslösung
(pyridin-extrahierte, an Al (OH)₃ adsorbierte Allergene in wäßriger Lösung)
- ADL ermöglicht gegenüber SDL ein vergrößertes Injektionsintervall.

Lfd.Nr.	Befunde	NNH - Röntgen
1 + 2	leichte Leiste nach re., Muschelhyperplasie, Sekret serös-schleimig, Pharyngitis granulosa, Larynx vermehrt gefäßin- jiziert	Kein Anhalt für Sinu- sitis, regelrechte knöcherne Strukturen
3 + 4	Muschelhyperplasie, Pharynx gerötet, Larynx: Aryregion gerötet	Kein Anhalt für Sinu- sitis, regelrechte knöcherne Strukturen
5 + 6	unauffällig	Ø
7 + 8	li.Trommelfell retrahiert	Ø
9 +10	geringe Septumdeviation nach re., Septumknochen- leiste li., Muschelhyper- plasie re.	li.OK-Höhle med.+lat. Schleimhautschwellung
11 +12	li.Trommelfell retrahiert, geringe Septumdeviation nach re., Septumbodenleiste re.	Polypoide Verdichtungs- zone, Ø Erguß, leichte Sinusitis max. re.mit kirschgroßer Verschattungszone(poly- poid) basal
13 +14	Septumleiste bds. (re. größer als li.)	Ø
15 +16	circuläre Gehörgangsex- ostosen, hohe Septumdevia- tion nach re., Septum- leiste li.	Kein Anhalt für Sinu- sitis, regelrechte knöcherne Strukturen
17 +18	unauffällig	Ø
19 +20	unauffällig	Kein Anhalt für Sinu- sitis, regelrechte knöcherne Strukturen
21 +22	Muschelhyperplasie li., Nase am Vortag geprellt, Ø Verletzungen, Ø Blut	Ø
23 +24	unauffällig	Ø

Tab.3: HNO-ärztliche Untersuchung der Asthmatiker-
gruppe (Fortsetzung der Tab.S.21)

Lfd.Nr.	Befunde	NNH - Röntgen
25 + 26	unauffällig	Kein Anhalt für Sinusitis, regelrechte knöcherne Strukturen
27 + 28	unauffällig	Li.Kieferhöhle geringe Schleimhautschwellung
29 + 30	Muschelhyperplasie, Pharyngitis granulosa	Kein Anhalt für Sinusitis, regelrechte knöcherne Strukturen
31 + 32	Gehörgang bds.leicht gerötet, Trommelfelle matt, Pharyngitis granulosa, rezidiv.Aphthe	Ø

Fort.Tab.3: HNO-ärztliche Untersuchung der Asthmatikergruppe

Anhand der von den Patienten ausgefüllten Fragebögen wurde ein Überblick über den Beginn des Asthmas, Anfallshäufigkeit während verschiedener Jahreszeiten und Tageszeiten, über Berufs- und Haushaltsexposition sowie über den Therapieerfolg gewonnen. Wegen der kleinen Fallzahl handelt es sich bei der folgenden Tabelle 4 um eine Zusammenstellung und nicht um eine statistische Auswertung der Ergebnisse.

	absolut (n)	relativ (N = $\frac{n}{16} \times 100$) in %
<u>Erstmaliges Auftreten</u>	7	44
während d. Kindheit (-15 J.)		
nach einer anderen Erkrankung (Kindheit - jetzt)	5	31
nach einem Wohnungswechsel	1	6
kein ursächlicher Zusammenhang angegeben (außer Kindheit)	5	31
<u>Jahreszeitliche Häufungen</u>		
perennial	16	100
<u>Tageszeitliche Häufungen</u>		
ohne Angaben	7	44
morgens	3	19
mittags/nachmittags	5	31
abends	5	31
nachts	7	44
<u>Häufigkeit der Asthmaanfälle vor Hyposensibilisierung</u>		
täglich	11	69
mehrmals pro Woche	1	6
1 mal pro Woche	1	6
1 mal im Halbjahr	3	18
oder seltener		
<u>Häufigkeit der Asthmaanfälle nach Hyposensibilisierung und bei anderer Therapie</u>		
täglich	1	6
mehrmals pro Woche	1	6
1 mal im Monat oder mehr, aber weniger als 1 x pro Wo.	2	13

	absolut (n)	relativ (N= $\frac{n}{16} \times 100$) in %
1 x im Halbjahr oder seltener	4	25
überhaupt nicht mehr seit mind.1 Jahr	7	44
<u>Örtliches Auftreten</u> (häusliche Expos.)		
Staubsaugen,-putzen	7	44
Fegen	4	25
Kleiderbürsten	4	25
Bettenmachen	6	38
Haustierkontakt	3	18
ohne Angaben	6	38
(berufliche Expos.) (außer Hausfrau)	4	25
<u>Subjektive Besserung nach</u> <u>Hyposensibilisierung</u>		
keine	5	31
unwesentliche	1	6
ja	10	63
<u>Zusätzliche Einnahme von</u> <u>Medikamenten</u>		
(Broncholytika, Sekretolytika, Antihistaminika)	8	50
<u>Raucher</u> in den letzten 5 Jahren	4	25
<u>Heizungsart</u>		
Ofenheizung	4	
Zentralheizung	12	
<u>Asthma, Heuschnupfen, Milch-</u> <u>schorf in der Familie</u>	7	44

Tab.4

Anmerkungen zur Tabelle 4: Angaben über Asthmaanfälle bei häuslichen Verrichtungen konnten nur insoweit verwertet werden, als auch solche durchgeführt wurden. Wohnungsfegen ist unmodern, das Staubsaugen wird häufiger von den Frauen durchgeführt.

Keiner der Untersuchten wurde im Halbjahr vor der Untersuchung mit lokal oder systemisch zugeführten Kortikosteroiden therapiert.

In der Nichtallergiker-Kontrollgruppe fanden sich bei der HNO-Untersuchung außer geringfügigen Nasenseptumdeviationen in drei Fällen, eine Septumleiste in einem Fall, Zustand nach Pansinusitis mit Abheilung in einem Fall und Zustand nach Muschelkaustik in einem Fall, keine pathologischen Befunde. Die Nasensekrete waren sämtlich serös. Akute Beschwerden bei der Nasenatmung oder Entzündungen im HNO-Bereich wurden von keinem Probanden angegeben.

2.2.0 Gewinnung von Nasensekret

In der Literatur werden vier wichtige Methoden zur Gewinnung von Nasensekret beschrieben:

- a) Die Ausschneuzmethode
- b) Die nasale Lavage in verschiedenen Modifikationen (40, 41, 42, 43, 44)
- c) Nasensekretgewinnung durch Einlegen eines Wattestreifens oder Filterpapiers mit anschließender Eluation des Nasensekretes mit Pufferlösung (32, 45)
- d) Nasensekretgewinnung durch Einlegen eines Wattestreifens in den mittleren Nasengang für eine bestimmte Zeit, anschließende Zentrifugation über einem Sieb in einem Spitzröhrchen (46).

Wir bevorzugten für unsere Untersuchungen eine modifizierte Methode der von EICHNER (46) beschriebenen Sekretgewinnung. (d).

Die Abnahme erfolgte bei allen Probanden zwischen 13 und 14 Uhr, um die im Einleitungsteil beschriebenen Zirkadianschwankungen zu berücksichtigen (33, 34, 35).

Je ein Baumwollwattestreifen von 5 x 30 mm wurde mit einer Pinzette in die linke und rechte Nasenhaupthöhle eingebracht. Unter anteriorer Rhinoskopie wurden sie vorsichtig in den mittleren Nasengang eingelegt, ohne mit der Watte und der Pinzette die Schleimhaut abzuwischen oder zu verletzen. Nach 30 Minuten wurden die mit Nasensekret beladenen Streifen wiederum vorsichtig entfernt. Anschließend wurden die Streifen einzeln in einem Spitzzentrifugenglasröhrchen über einem Metallsiebchen 30 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Das in der Spitze des Röhrchens angesammelte Sekret wurde mit Hämastix-Teststreifen auf freies Hämoglobin untersucht. Hämoglobinhaltige Sekrete wurden verworfen. Das

Nasensekret wurde dann mit einer Pipette aufgenommen, seine Menge gemessen (Tabelle 5) und in verschließbare Plastikhütchen eingebracht. Bis zur Analyse wurden die mit einem Deckelchen fest verschlossenen Plastikhütchen in einem Gefrierschrank bei -20°C aufbewahrt. Das Auftauen erfolgte bei einer Raumtemperatur von +24°C.

Mengen gewonnenen Nasensekrets sowie Beschaffenheit und Hämoglobingehalt.
Allergikergruppe

Lfd.Nr.	Seite	Menge (µl)	Beschaffenheit	Hämoglobin
1	li.	100	serös-schleimig	Ø
2	re.	250	" "	Ø
3	li.	80	serös, klar	Ø
4	re	200	" "	Ø
5	li.	175	" "	Ø
6	re.	160	" "	Ø
7	li.	40	" "	Ø
8	re.	50	" "	Ø
9	li.	35	" "	Ø
10	re.	55	" "	Ø
11	li.	165	" "	Ø
12	re.	190	" "	Ø
13	li.	600	" "	Ø
14	re.	65	" "	Ø
15	li.	70	" "	Ø
16	re.	50	" "	Ø
17	li.	340	" "	Ø
18	re.	270	" "	Ø
19	li.	260	" "	Ø
20	re.	680	" "	Ø
21	li.	310	" "	Ø
22	re.	310	" blutig	+
23	li.	330	" klar	Ø
24	re.	430	" "	Ø

Lfd.Nr.	Seite	Menge (μ l)	Beschaffenheit	Hämoglobin
25	li.	155	serös, klar	Ø
26	re.	150	" "	Ø
27	li.	120	" ,blutig	+
28	re.	115	" klar	Ø
29	li.	95	" "	Ø
30	re.	65	blutig	+
31	li.	450	" klar	Ø
32	re.	590	" "	Ø

Nichtallergikergruppe

Lfd.Nr.	Seite	Menge (μ l)	Beschaffenheit	Hämoglobin
33	li.	100	serös, klar	Ø
34	re.	120	" "	Ø
35	li.	95	" "	Ø
36	re.	80	" "	Ø
37	li.	210	" "	Ø
38	re.	195	" "	Ø
39	li.	140	" "	Ø
40	re.	130	" "	Ø
41	li.	60	" "	Ø
42	re.	75	" "	Ø
43	li.	50	" "	+
44	re.	50	" "	Ø
45	li.	310	" "	Ø
46	re.	350	" "	Ø
47	li.	170	" "	Ø
48	re.	140	" "	Ø
49	li.	95	" "	Ø
50	re.	120	" "	Ø
51	li.	320	" "	Ø
52	re.	320	" "	Ø

Tab.5: Angaben über gewonnenes Nasensekret
von der Allergiker- und Nichtallergiker-
gruppe

2.3.0 Quantitative Immunglobulinbestimmung

2.3.1 Kinetische Nephelometrie

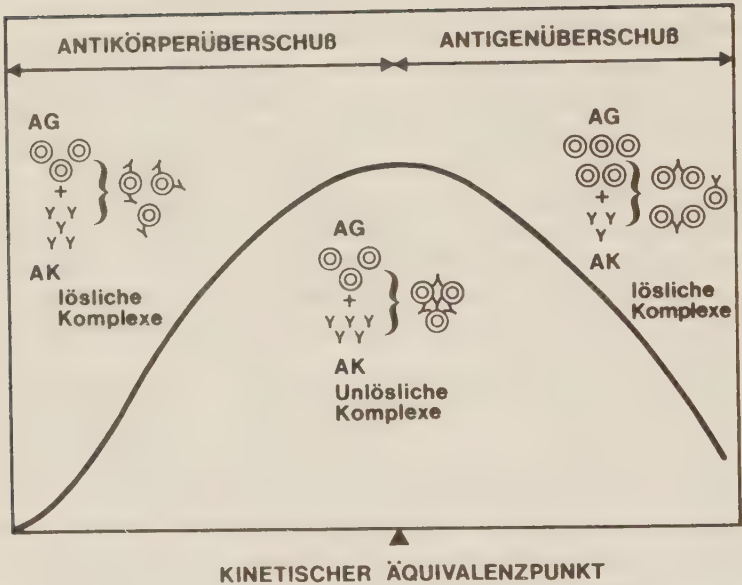
Zur nephelometrischen Bestimmung der Immunglobuline G, A und M wurde das Immunochemistry-System II (ICS II) der Fa. Beckman Instruments in Verbindung mit einem Pipettor/Diluter für die Probenverdünnung (fest eingestellte Verdünnung 1:6), einem 600 µl Dispenser für den vorzulegenden Reaktionspuffer, einer 42 µl Spezialpipette für die Probeneingabe und handelsüblichen Eppendorf-Marburg-Pipetten für die Probenverdünnung von Gesamtproben unter 100 µl eingesetzt. Die Analyse wurde mit fluoreszenzmarkierten Reagenzien (Ziegenantikörper gegen menschliche Immunglobuline) der Fa. Beckman Instruments (Reagent Test Kit, Human Immunoglobulin Panel) durchgeführt. Die Konzentrationswerte beziehen sich auf einen WHO-Standard.

Das Instrument benutzt eine Quartz-Jodid-Lampe und mißt die maximale Streulichtzunahme durch Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen um einen Winkel von 70° vorwärts gestreuten Lichtes.

Zum Immunglobulin-Reagenziensystem gehören die monospezifischen Antiseren, ein polyspezifischer Kalibrator, Phosphatpuffer mit Polyäthylenglycol als Reaktionsbeschleuniger, saline Verdünnungslösung mit Phosphatpuffersystem und spezielle Glasküvetten mit Magnetrührern. Auf einer mitgelieferten Code-Karte (Datenträger), die vom Kartenleser des Gerätes decodiert wird, sind die für die Charge und Art des zu bestimmenden Immunglobulins zutreffenden Konstanten aufgezeichnet. Nach einer Doppelbestimmung mit dem Kalibrator (Einpunktkalibration) ist die Kalibrationskurve für das jeweilige Immunglobulin im Rechner (Mikroprozessor) erstellt.

Probenmengen unter 100 μ l wurden mit Eppendorf-Pipetten vorverdünnt und dann mit dem Beckman-Pipettor/Diluter weiterverdünnt, wobei teilautomatisch eine Verdünnungsreihe (1:6, 1:36, 1:216 usw.) hergestellt wurde. Von Probenmengen über 100 μ l konnten die Verdünnungsreihen direkt hergestellt werden. Die jeweils benötigte Verdünnungsstufe wird über die alphanumerische Anzeige im Dialogverkehr vom Untersucher direkt abgerufen. In niedrigen Konzentrationsbereichen fordert das ICS II das Nativsekret. Die Messungen erfolgen so im Bereich des optimalen Antigen-Antikörper-Konzentrationsverhältnisses. Die Streulichtzunahme wird durch Bildung von unlöslichen, gitterartigen Komplexen zwischen mehrbindigen Antigenmolekülen und zweibindigen Antikörpermolekülen bewirkt.

Da eine definierte Antikörperkonzentration (Antikörper gegen die zu bestimmenden Immunglobuline) einpipettiert wird, wächst die Anzahl der ausgebildeten Bindungen mit der einpipettierten Antigenkonzentration (Immunglobulinkonzentration) bis zu einem Äquivalenzpunkt. Darüber hinaus zugegebene Antigenmenge führt wieder zu einer Komplexauflösung (48). Dieses Phänomen läßt sich durch die "Heidelberger Kurve" graphisch darstellen. (Abb.5).



"Heidelberger Kurve"

Abb. 5

Für den Antigenüberschußtest werden von ICS II drei Kriterien ausgenutzt:

- 1) Die Zunahme der Streulichtsignale durch die Antigen-Antikörper-Reaktion
- 2) Zweite Antigenzugabe und erneute Messung der Streulichtsignale (bei AK-Überschuß Zunahme des Streulichtes, bei AG-Überschuß Abnahme)
- 3) Die zeitliche Dauer bis zur Erreichung der Signalmaxima.

Bis auf die zweite Antigenzugabe, die manuell pipetiert werden muß, wird der Antigenüberschußtest vollautomatisch durchgeführt.

Umgekehrt wird bei Vorlage einer zu hohen Antigenkonzentration die nächstniedrigere Antigenverdünnungsstufe abgerufen.

Das technische Funktionieren eines solch komplexen Systems konnte erst durch die Einführung der Mikroprozessorelektronik erreicht werden.

Der maximale Meßbereich des ICS II beträgt:

IgG	1,7 - 129600 mg/dl
IgA	1,7 - 108000 mg/dl
IgM	1,4 - 86400 mg/dl

Die Konzentrationsangaben können in mg/dl, g/l oder in U/ml angezeigt werden.

2.3.2 Radiale Immundiffusion

Neben der unter 2.3.1 beschriebenen kinetischen Nephelometrie wurden für den quantitativen Nachweis der Immunglobuline im Nasensekret Low-Concentration-Partigen Immundiffusionsplatten (LC-Partigen) und für die Albuminbestimmung im Nasensekret ausschließlich LC-Partigen-Platten benutzt. Die Platten sowie die notwendigen Referenzseren LC-A für IgM und LC-V für IgG, IgA und Albumin wurden von der Fa. Behringwerke AG, Marburg, bezogen. Die Protein-Standard-Seren sind lyophilisierte Mischungen von Seren gesunder Erwachsener. Sie enthalten Plasma-Proteine in relativ geringen Konzentrationen, abgestimmt auf die Verwendung von LC-Partigen-Platten. Hierdurch werden beim Aufstellen von Bezugskurven die sonst notwendigen hohen Verdünnungen und die damit verbundenen großen Fehlermöglichkeiten vermieden. Die Partigen-Platten enthalten in einer gebrauchsfertigen Agargelschicht jeweils einen spezifischen Antikörper gegen das jeweils zu bestimmende Antigen. Das Antikörper enthaltende Antiserum wird durch Immunisierung von Pferden für das Albumin, von Schafen für das IgG, von Kaninchen und Schafen für das IgA und von Ziegen für das IgM gewonnen (Herstellerangaben).

In die vorgestanzten zwölf Auftragsstellen jeder Platte wurden in die ersten drei Stellen jeweils 20 µl der drei Standardverdünnungen mit einer Eppendorf-Pipette Marburg aufgetragen. Anschließend wurden in die übrigen Auftragsstellen jeweils 20 µl des nativen beziehungsweise verdünnten Nasensekretes pipettiert. Das Pipettieren erfolgte ohne Verletzung der Agargelschicht. Die mit dem Sekret beschickten und danach mit dem Deckel verschlossenen Platten wurden bei Raumtemperatur auf einer waagerechten Unterlage bis zum Erreichen der Äquivalenzzone einige Tage stehen gelassen (IgA, IgG und Albumin

72 Stunden, IgM 120 Stunden). Das Ergebnis wurde als optimal angegeben, wenn das Präzipitat peripher durch einen feinen, scharf gezeichneten Ring begrenzt wurde. Die Sekretverdünnung, die einen unscharfen oder im Durchmesser mehr als 10 mm großen Präzipitatring ergaben, wurden mit physiologischer Kochsalzlösung weiterverdünnt. Die Messung der Durchmesser wurde mit einem Meßprojektor der Firma Behringwerke durchgeführt.

Aus den Messungen der Ringdurchmesser der Referenzseren nach Erreichen des Diffusionsendpunktes wurde die Bezugskurve erstellt. Die quadrierten Ringdurchmesser D^2 der mit den drei Standard-Verdünnungen erhaltenen Präzipitate wurden auf linearem Millimeterpapier als Funktion der Konzentration in mg/dl aufgetragen. Im Koordinatensystem trägt die Ordinate die Quadrate der Ringdurchmesser D^2 (mm^2), die Abszisse die Immunglobulin- beziehungsweise Albuminkonzentration C_{Ag} (mg/dl). Es resultiert eine Gerade nach der mathematischen Gleichung:

$$D^2 = K \times C_{Ag} + d^2$$

(K : Steigung der Geraden, C_{Ag} : Konzentration des Antigens in mg/dl, d^2 : Durchmesserquadrat der Auftragsstellen = $20 \pm 3,5$ mm).

Das Prinzip der radialen Immundiffusion besteht darin, daß die gelösten Moleküle eines definierten Antigens von einer zylinderförmigen Aussparung eines Agargels radial (= zweidimensional) in ein homogenes, gleichmäßig dickes, mit einem korrespondierenden Antikörper vermisches Agar gel diffundieren. Infolge der Reaktion zwischen Antigen und Antikörper kommt es am Diffusionsendpunkt zur Ausbildung einer zylindrischen, unlöslichen Präzipitatszone, deren Kreisfläche, einschließlich des Auftragskreises der aufgetragenen Antigenkonzentration direkt proportional ist.

Die Endpunktdiffusionsmethode geht auf Arbeiten von MANCINI, CARBONARA und HEREMANS zurück (49).

LC-Partigen	Meßbereich (mg/dl)	Verdünnung von Protein-Standard-Serum (chargenabhängig)
Albumin	2,8 - 44,4	1:40, 1:20, 1:8 (LC-V)
IgG	0,8 - 13,3	1:20, 1:10, 1:6 (LC-V)
IgA	0,8 - 13,3	1:8, 1:4, 1:1,5 (LC-V)
IgM	1,1 - 17,8	1:4, 1:2, 1:1 (LC-A)

Tab.6 Meßbereich und empfohlene Referenzseren-
verdünnung für LC-Partigen

LC-A : K-Lot No. 04 1704

LC-A : K-Lot No. 04 1806

2.4.0 Ergebnisse der quantitativen Albumin- und Immunglobulinspiegel im Nasensekret

In der Tabelle 7 (Tabellenteil ab Seite 42) sind die zur Erstellung der Bezugskurven notwendigen Verdünnungen von Protein-Standard-Serum (LC-A und LC-V, Behringwerke) und ihre gemessenen Ringdurchmesser beziehungsweise Ringdurchmesserquadrate auf den jeweiligen LC-Partigen-Immun-diffusionsplatten tabellarisch aufgeführt.

Da die Meßpunkte nicht immer auf einer Geraden liegen, wurde eine Ausgleichsgerade durch die Meßpunkte gezogen. Die Bezugskurven für das Albumin und die Immunglobuline sind in der Abbildung 6 wiedergegeben.

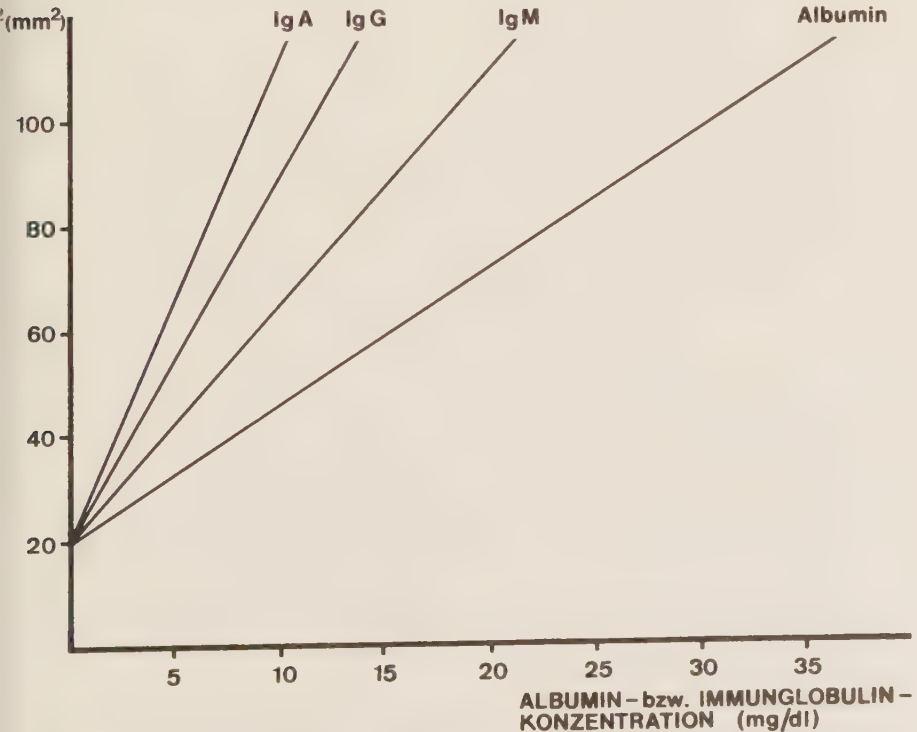


Abb.6 Bezugskurven zur Bestimmung von Albumin- und Immunglobulin-konzentrationen

In der Tabelle 7a sind die Richtigkeitskontrollen für die Analysen am ICS II und ihre Meßwerte zusammengestellt. Alle mit den Kontrollseren der Fa. Beckman erhaltenen Meßwerte lagen innerhalb des Vertrauensbereichs.

In den folgenden Tabellen bezieht sich die ungerade Probennummer auf das Nasensekret der linken Nasenseite und die nachfolgende gerade Probennummer auf das Nasensekret der rechten Nasenseite eines Probanden, was in der Tabellengestaltung berücksichtigt wurde. (S.42 - 61).

2.4.1 Befunde der Albuminbestimmung

Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die im Nasensekret der Hausstaub- beziehungsweise Hausstaubmilben-Asthmatiker mit spezifischer Hyposensibilisierung gemessene Albumin-Konzentrationen. Die Tabelle 8a stellt den Werten der vorhergehenden Tabelle die Meßergebnisse in den Nasensekreten der gesunden Probanden gegenüber. Bei der Ermittlung der Konzentrationen wurde in diesen und auch in allen später folgenden Tabellen für die Meßergebnisse der Immunglobuline auf LC-Partigen-Platten der Verdünnungsfaktor bei der Umrechnung vom Durchmesserquadrat auf die tatsächliche Konzentration bereits berücksichtigt. Die Konzentrationsangaben erfolgen in mg/dl und in IU/ml, wobei 1 mg Albumin 2,5 IU Albumin entsprechen (bezogen auf Protein-Standard-Serum LC-V (human), K.-Nr.04 1806) (51).

Die ermittelten statistischen Parameter wie der statistische Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s finden sich am unteren Teil der Tabelle.

Die statistischen Parameter wurden nach folgenden mathematischen Formeln berechnet:

$$\text{Mittelwert: } \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\text{Standardabweichung: } s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Die gefundenen Albuminkonzentrationen zeigen besonders in der Allergikergruppe mit spezifischer Hyposensibilisierung eine große Streubreite. Der niedrigste Wert beträgt 14 mg/dl $\hat{=}$ 0,4 IU/ml, der höchste 500 mg/dl $\hat{=}$ 12,5 IU/ml. Die Diskrepanz der Einzelbefunde bei der gesunden Kontrollgruppe ist geringer, hier liegt die niedrigste Albuminkonzentration bei 56 mg/dl $\hat{=}$ 1,4 IU/ml und die höchste bei 215 mg/dl $\hat{=}$ 5,4 IU/ml. An dieser Stelle sei aber bereits auf die geringere Verdünnung bei der Kontrollgruppe hingewiesen. Im Diskussionsteil wird besprochen werden, ob sich durch die höhere Viskosität des geringer verdünnten Sekrets auch ein Einfluß auf das Diffusionsverhalten im Agargel ergibt.

2.4.2 Befunde der quantitativen immunologischen Bestimmung von IgA, IgM und IgG im Nasensekret von Hausstaub-/milben-Asthmatikern mit spezifischer Hyposensibilisierung und von gesunden Kontrollpersonen mittels LC-Partigen-Immundiffusionsplatten (Behringwerke) und kinetischer Nephelometrie mit dem Immunochemistry System (ICS II, Fa. Beckman).

Immunglobulin A war in allen Sekreten nachweisbar, sowohl in denen der Asthmatikergruppe (Tabellen 9 und 10) als auch in denen der gesunden Probandengruppe (Tabellen 9a und 10a).

Auch bei den Immunglobulinkonzentrationen ist die große Streubreite der Einzelbefunde, besonders in der Asthmatikergruppe, auffällig.

Unter Bezugnahme auf die Arbeiten von LORIN (50) und MYGIND (32) wurde die IgA-Bestimmung mit Anti-human-IgA-Serum durchgeführt, und in Berücksichtigung des größeren Molekulargewichts des sekretorischen IgA (11 S IgA), wurde der Faktor 2,5 von LORIN und MYGIND, die ebenfalls nicht mit Anti-Sekret-IgA-Serum arbeiteten, übernommen.

Die Konzentrationsangaben erfolgen in mg/dl und zur besseren Vergleichbarkeit auch in IU/ml, wobei ein direkter Vergleich des standardisierten IgA-Präparates der Behringwerke mit dem internationalen Standard bei Anwendung von Tri-Partigen folgende Relation der Werte (mg/dl zu IU/ml) ergab: 1 mg IgA $\approx$ 59,5 IU IgA (bezogen auf Protein-Standard-Serum LC-V (human), K.-Nr. 04 1806) (51).

Als höchste berechnete s-IgA-Konzentration auf LC-Partigen-Platten wurde in der Asthmatikergruppe 387,5 mg/dl $\approx$ 230,4 IU/ml, als niedrigste 7,8 mg/dl $\approx$ 4,6 IU/ml gemessen. Die berechneten s-IgA-Werte, die sich aus der Multiplikation der gemessenen IgA-Werte mit dem oben genannten Faktor 2,5 nach kinetischer Nephelometrie ergaben, liegen noch geringfügig höher, der Streubereich der Einzelwerte ist aber gleich groß (13,2 mg/dl $\approx$ 9,3 IU/ml bis 427,5 mg/dl $\approx$ 300 IU/ml). Beim Vergleich muß darauf hingewiesen werden, daß der Umrechnungsfaktor von mg/dl auf IU/ml ein anderer ist. Die Angaben in IU/ml sind besser vergleichbar, da sie sich bei den Behringwerken und bei Beckman auf einen internationalen WHO-Standard beziehen.

In der gesunden Kontrollgruppe finden wir auf LC-Partigen-

Platten berechnete s-IgA-Konzentrationen zwischen 9,3 mg/dl $\hat{=}$ 5,5 IU/ml und 117,5 mg/dl $\hat{=}$ 69,9 IU/ml, mit der kinetischen Nephelometrie zwischen 10,8 mg/dl $\hat{=}$ 7,8 IU/ml und 143 mg/dl $\hat{=}$ 100,8 IU/ml.

Die Tabelle 11 stellt die statistischen Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichung s für beide Probandengruppen und Bestimmungsmethoden gegenüber.

In den Tabellen 12 und 12a sind die numerischen Befunde der quantitativen IgM-Bestimmung auf LC-Partigen aufgeführt.

In der Allergikergruppe mit spezifischer Hyposensibilisierung lag das Ergebnis in fünf Nasensekreten bei drei Probanden unter der Nachweisgrenze von 1,1 mg/dl, in der Kontrollgruppe in vier Nasensekreten bei drei Probanden. Ähnliche Ergebnisse fanden wir auch mit der kinetischen Nephelometrie, wobei hier die Nachweisgrenze bei 1,39 mg/dl für das IgM liegt. Auf eine statistische Auswertung mußte verzichtet werden, da die Werte unterhalb der Nachweisgrenze nicht erfaßt wurden.

Die für die IgM-Konzentration mittels kinetischer Nephelometrie (Tabellen 13 und 13a) gemessenen Werte entsprechen weitgehend den auf den LC-Partigen-Platten erhaltenen Konzentrationswerten.

Im Nasensekret hyposensibilisierter Asthmatiker lagen die IgM-Werte in einem Konzentrationsbereich unter der Nachweisgrenze von 1,1 mg/dl (beziehungsweise 1,39 mg/dl für ICS) und 34,2 mg/dl $\hat{=}$ 39,3 IU/ml (bezogen auf Protein-Standard-Serum LC-A (human), K.-Nr. 04 1704) (ICS: 35,4 mg/dl $\hat{=}$ 41,8 IU/ml, im Sekret der gesunden Kontrollgruppe ebenfalls unter der Nachweisgrenze und 7,4 mg/dl $\hat{=}$ 8,5 IU/ml) (ICS: 7,6 mg/dl $\hat{=}$ 8,97 IU/ml).

Auch in der quantitativen Auswertung der IgG-Konzentrationen (Tabellen 14 bis 16) findet sich eine größere Befunddiskrepanz interindividuell, aber auch zwischen der Asthmatikergruppe mit spezifischer Hyposensibilisierung und der gesunden Kontrollgruppe. Die mit der Immundiffu-

sionsmethode erhobenen Befunde gleichen weitgehend den mit der kinetischen Nephelometrie erhobenen Befunden. IgG war in allen Nasensekreten mit beiden Methoden nachweisbar.

Hyposensibilisierte Asthmatiker:

LC-Partigen $4,7 \text{ mg/dl} \hat{=} 0,5 \text{ IU/ml}$ - $335 \text{ mg/dl} \hat{=} 38,5 \text{ IU/ml}$,
ICS $4,09 \text{ mg/dl} \hat{=} 0,507 \text{ IU/ml}$ - $304 \text{ mg/dl} \hat{=} 37,7 \text{ IU/ml}$

Gesunde Kontrollgruppe:

LC-Partigen $8,8 \text{ mg/dl} \hat{=} 1,0 \text{ IU/ml}$ - $72,0 \text{ mg/dl} \hat{=} 8,3 \text{ IU/ml}$,
ICS $6,7 \text{ mg/dl} \hat{=} 0,83 \text{ IU/ml}$ - $79,3 \text{ mg/dl} \hat{=} 9,83 \text{ IU/ml}$.

Die Tabellen 17 und 17a geben eine Gegenüberstellung der Sekretmengen in μl , der Albumin-Konzentration sowie der Immunglobulinkonzentrationen in mg/dl . Weiterhin wurden zur besseren Vergleichbarkeit s-IgA/Albumin- und IgG/Albumin-Quotienten gebildet (mg/dl -Werte). Die statistischen Mittelwerte der s-IgA/Albumin-Quotienten liegen für beide Gruppen annähernd gleich (0,60 für die Asthmatikergruppe und 0,50 für die Kontrollgruppe), während ein Unterschied für die IgG/Albumin-Quotienten auffällig ist, 0,55 für die Asthmatikergruppe und 0,29 für die Kontrollgruppe. Bei einigen Probanden finden sich auch Abweichungen, wenn man die Ergebnisse beider Nasenseiten vergleicht.

Die Tabellen 18 und 18a zeigen die IgG/s-IgA-Quotienten auf. Werte auf LC-Partigen sind dem mit dem ICS gemessenen gegenübergestellt. Die Gruppe der hyposensibilisierten Asthmatiker weist auch hier eine größere Streubreite auf. Im Mittel liegt der IgG/s-IgA-Quotient der Asthmatikergruppe höher als der der Kontrollgruppe.

Die Abbildungen 7 - 11 (S. 62-64) stellen nochmals die wichtigsten Ergebnisse graphisch dar, wobei auch die Nasen-

sekrete der Patienten, die ohne subjektiven oder objektiven Erfolg hyposensibilisiert wurden, sowie die Nasensekrete der Asthmatikerprobanden, die im Verlauf der spezifischen Hyposensibilisierung keine Asthmaanfälle mehr hatten, eingetragen wurden. Folgende Nasensekrete sind von Probanden, die erfolglos hyposensibilisiert wurden: 19, 20, 25, 26, 29, 31, 32. Nasensekrete von Patienten, die nach der Immuntherapie überhaupt kein Asthma mehr hatten: 3, 4, 7, 8, 9, 10, 23, 24, 28 .

Tab.7: Ergebnisse der Verdünnungsreihe von Protein-Standard-Serum (LC-V und LC-A, Behringwerke) auf LC-Partigen-Platten (D = mm, D² = mm²)

		D	D ²	D	D ²	D	D ²	D	D ²
Albumin (LC-V)	1:40	6,8	46,2	6,8	46,2	6,9	47,6	6,7	44,9
	1:20	7,6	57,8	7,5	56,3	7,5	56,3	7,0	49,0
	1: 8	9,9	98,0	10,2	104,0	10,0	100,0	11,4	130,0
IgG(LC-V)	1:20	6,9	47,6	6,9	47,6	7,4	54,8	6,6	43,6
	1:10	8,6	74,0	8,7	76,0	8,6	74,0	8,4	70,6
	1: 6	10,8	116,6	11,7	136,9	11,0	121,0	11,3	127,7
IgA(LC-V)	1: 8	6,2	38,4	5,8	33,6	6,1	37,2	6,0	36,0
	1: 4	7,1	50,4	7,4	54,8	7,5	56,3	7,0	49,0
	1:1,5	10,2	104,0	10,3	106,0	10,6	112,4	10,4	108,2
IgM(LC-A)	1: 4	6,1	37,2	5,6	31,4	6,2	38,4	6,0	36,0
	1: 2	7,2	51,8	7,0	49,0	7,2	51,8	6,8	46,2
	1: 1	9,0	81,0	8,6	74,0	8,9	79,2	8,9	79,2

Tab.7a: Kontrollseren für ICS (BECKMAN)

IgA: 146 mg/dl (Vertrauensbereich 134 - 158 mg/dl)
 IgG: 812 mg/dl (Vertrauensbereich 757 - 867 mg/dl)
 IgM: 86,5 mg/dl (Vertrauensbereich 79,8-93,2 mg/dl)

Meßwerte am ICS II:

IgA: 144, 146, 152 mg/dl
 IgG: 856, 782, 809 mg/dl
 IgM: 91, 91, 88 mg/dl

Tab.8: Einzelbefunde der quantitativen Albuminbestimmungen mit LC-Partigen im Nasensekret hyposensibilisierter Asthmatiker

Nr.	D (mm)	D ² (mm ²)	Verdünnungs- faktor	Albumin-Konzentration mg/dl	IU/ml	
1	5,9	34,8	20	112	2,8	
2	6,3	39,7	20	152	3,8	
3	6,0	36,0	20	122	3,1	
4	6,8	46,2	20	202	5,1	
5	8,5	72,3	20	404	10,2	
6	9,2	84,6	20	500	12,5	
7	7,0	49,0	20	224	5,6	
8	7,7	59,3	20	302	7,6	
9	8,6	74,0	20	420	10,5	
10	9,0	81,0	20	470	11,8	
11	7,5	56,3	unverd.	14	0,4	
12	12,1	146,4	unverd.	49	1,2	
13	7,1	50,4	20	234	5,9	
14	7,0	49,0	20	224	5,6	
15	7,2	51,8	20	244	6,1	
16	7,3	53,3	20	256	6,4	
17	6,7	44,9	10	96	2,4	
18	6,7	44,9	10	96	2,4	
19	9,2	84,6	2	50	1,3	
20	8,9	79,2	unverd.	23	0,6	
21	12,0	144,0	unverd.	48	1,2	
22	-	-	-	-	-	
23	9,3	86,5	5	128	3,2	
24	9,2	84,6	5	125	3,1	
25	8,5	72,3	20	404	10,2	
26	8,6	74,0	20	420	10,5	
27	-	-	-	-	-	
28	8,6	74,0	2	42	1,1	
29	9,1	82,8	5	122	3,1	
30	-	-	-	-	-	
31	8,1	65,6	unverd.	18	0,5	
32	11,1	123,2	unverd.	40	1,0	
				$\bar{x}$:	191	4,8
				s:	141,5	3,8

Tab.8a: Einzelbefunde der quantitativen Albuminbestimmungen mit LC-Partigen im Nasensekret des gesunden Kontrollkollektivs

Nr.	D (mm)	D ² (mm ²)	Verdünnungs- faktor	Albumin-Konzentration mg/dl	IU/ml	
33	10,8	116,6	2	74	1,9	
34	10,6	112,4	2	72	1,8	
35	8,5	72,3	10	202	5,1	
36	8,4	70,6	10	195	4,9	
37	7,2	51,8	10	122	3,1	
38	11,2	125,4	2	82	2,1	
39	7,1	50,4	10	117	2,9	
40	7,2	51,8	10	122	3,1	
41	8,7	75,7	10	215	5,4	
42	8,7	75,7	10	215	5,4	
43	-	-	-	-	-	
44	8,8	77,4	5	111	2,8	
45	11,0	121,0	2	78	2,0	
46	10,8	116,6	2	74	1,9	
47	8,3	68,9	10	192	4,8	
48	8,1	65,6	10	176	4,4	
49	11,0	121,0	2	78	2,0	
50	11,1	123,0	2	80	2,0	
51	9,6	92,2	2	56	1,4	
52	10,1	102,0	2	64	1,6	
				$\bar{x}$:	122	3,1
				s:	55,8	1,4

Tab.9: Einzelbefunde der quantitativen IgA-Bestimmung mit LC-Partigen im Nasensekret hyposensibilisierter Asthmastiker und berechnete s-IgA-Werte

Nr.	D (mm)	D ² (mm ²)	Verdünnungs- faktor	IgA- Konzentration		s-IgA-	
				mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/ml
1	11,8	140,0	2	26,3	15,7	65,8	39,2
2	12,8	163,8	2	31,4	18,7	78,5	46,7
3	9,7	94,0	2	16,2	9,6	40,5	24,0
4	9,3	86,5	2	14,4	8,6	36,0	21,4
5	9,5	90,5	20	155,0	92,2	387,5	230,4
6	11,5	132,0	10	123,0	73,2	307,5	182,9
7	8,7	75,7	10	61,2	36,4	153,0	90,9
8	8,4	70,6	10	55,1	32,8	137,8	81,9
9	9,2	84,6	10	71,0	42,3	177,5	105,7
10	9,3	86,5	10	73,0	43,4	182,5	108,4
11	10,7	114,5	unverd.	10,4	6,2	26,0	15,4
12	8,8	77,4	2	12,6	7,5	31,5	18,7
13	9,3	86,5	10	73,0	43,4	182,5	108,4
14	9,1	82,8	10	69,0	41,1	172,5	102,7
15	9,2	84,6	10	71,0	42,3	177,5	105,7
16	9,3	86,5	10	73,0	43,4	182,5	108,4
17	10,2	104,0	unverd.	9,2	5,5	23,0	13,7
18	9,6	92,2	unverd.	7,9	4,7	19,8	11,7
19	10,5	109,2	unverd.	9,8	5,8	24,5	14,5
20	10,3	106,1	unverd.	9,4	5,6	23,5	14,0
21	10,1	102,0	2	18,0	10,7	45,0	26,7
22	-	-	-	-	-	-	-
23	6,6	43,6	10	27,0	16,1	67,5	14,2
24	10,0	100,0	2	17,6	10,5	44,0	26,2
25	9,0	81,0	10	67,0	39,9	167,5	99,7
26	8,1	65,6	10	50,5	30,1	126,3	75,2
27	-	-	-	-	-	-	-
28	10,4	108,2	unverd.	9,7	5,8	24,3	14,5
29	8,0	64,0	10	48,5	28,9	121,3	72,2
30	-	-	-	-	-	-	-
31	6,9	47,6	unverd.	3,1	1,9	7,8	4,6
32	7,7	59,3	unverd.	4,4	2,6	11,0	6,5
$\bar{x}$:				42,0	23,2	105,0	58,0
s:				36,8	22,0	92,0	55,4

Tab.9a: Einzelbefunde der quantitativen IgA-Bestimmung mit LC-Partigen im Nasensekret des gesunden Kontrollkollektivs und berechnete s-IgA-Werte

Nr.	D (mm)	D ² (mm ²)	Verdünnungs- faktor	IgA- Konzentration		s-IgA-	
				mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/ml
33	10,9	118,8	2	21,8	13,0	54,5	32,4
34	11,8	139,2	2	26,1	15,5	65,3	38,8
35	9,1	82,8	2	13,8	8,2	34,5	20,5
36	8,9	79,2	2	13,0	7,7	32,5	19,3
37	6,9	47,6	10	30,5	18,2	76,3	45,4
38	11,9	141,6	2	26,8	16,0	67,0	39,9
39	6,8	46,2	10	29,0	17,3	72,5	43,1
40	7,9	62,4	10	47,0	28,0	117,5	69,9
41	7,4	54,8	10	38,5	22,9	96,3	57,3
42	7,3	53,3	10	37,0	22,0	92,5	55,0
43	-	-	-	-	-	-	-
44	10,2	104,0	unverd.	9,2	5,5	23,0	13,7
45	7,3	53,3	unverd.	3,7	2,2	9,3	5,5
46	7,3	53,3	unverd.	3,7	2,2	9,3	5,5
47	7,4	54,8	10	38,0	22,6	95,0	56,5
48	7,3	53,3	10	37,0	22,0	93,0	55,0
49	8,9	79,2	2	13,0	7,7	32,5	19,3
50	9,1	82,8	2	13,8	8,2	34,5	20,5
51	8,7	75,7	2	12,3	7,3	30,8	18,3
52	10,4	108,2	2	19,4	11,5	48,5	28,9
$\bar{x}$:				22,8	13,5	57,0	33,8
s:				12,1	7,5	31,3	18,6

Tab.10: Einzelbefunde der quantitativen IgA-Bestimmung mit der kinetischen Nephelometrie (ICS II) im Nasensekret hypsensibilisierter Asthmatiker und berechnete s-IgA-Werte. Vergleich mit den Ergebnissen auf LC-Partigen.

Nr.	IgA-Konzentration (ICS)		s-IgA-Konzentration (ICS u. LC-Part.)			
	mg/dl	IU/ml	mg/dl (ICS)	IU/ml (ICS)	mg/dl (LC-Part.)	IU/ml (LC-Part.)
1	31,9	22,5	79,8	56,3	65,8	39,2
2	44,4	31,3	111,0	78,3	78,5	46,7
3	19,2	13,5	48,0	33,8	40,5	24,0
4					36,0	21,4
5	171,0	120,0	427,5	300,0	387,5	230,4
6					307,5	182,9
7	74,5	52,4	186,3	131,0	153,0	90,0
8					137,8	81,9
9	95,2	67,0	238,0	167,5	177,5	105,7
10					182,5	108,4
11	16,0	11,3	40,0	28,3	26,0	15,4
12	21,7	15,2	54,3	38,0	31,5	18,7
13	98,9	69,6	247,3	147,0	182,5	108,4
14					172,5	102,7
15	101,0	71,1	252,5	177,8	177,5	105,7
16					182,5	108,4
17	14,98	10,54	37,5	26,4	23,0	13,7
18	12,4	8,72	31,0	21,8	19,8	11,7
19	8,47	5,96	21,2	14,9	24,5	14,5
20	11,8	8,3	29,5	20,8	23,5	14,0
21	25,7	18,1	64,3	45,3	45,0	26,7
22	-	-	-	-	-	-
23	43,0	15,1	107,5	37,8	67,5	14,2
24	29,2	20,6	73,0	51,5	44,0	26,2
25	97,4	68,6	243,5	171,5	167,5	99,7
26					126,3	75,2
27	-	-	-	-	-	-
28	15,46	10,88	38,7	37,8	121,3	72,2
29	71,0	49,9	177,5	124,8	121,3	72,2
30	-	-	-	-	-	-
31	5,28	3,72	13,2	9,5	7,8	4,6
32	9,92	6,98	24,8	17,5	11,0	6,5
$\bar{x}$:	46,7	31,9	116,8	79,8	105,0	58,0
s:	42,0	30,0	106,1	74,8	92,0	55,4

Tab. 10a: Einzelbefunde der quantitativen IgA-Bestimmung mit der kinetischen Nephelometrie (ICS II) im Nasensekret des gesunden Kontrollkollektivs und berechnete s-IgA-Werte.
Vergleich mit den Ergebnissen auf LC-Partigen.

Nr.	IgA-Konzentrat. (ICS)		s-IgA-Konzentrat.		(ICS und LC-Part.)	
	mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/ml
33	31,6	22,2	79,0	55,5	54,5	32,4
34	30,7	21,6	76,8	54,0	65,3	38,8
35						
36	21,2	14,9	53,0	37,3	34,5 32,5	20,5 19,3
37	47,0	33,1	117,5	82,8	76,3	45,4
38	38,4	27,0	96,0	67,5	67,0	39,9
39						
40	57,2	40,3	143,0	100,8	72,5 117,5	43,1 69,9
41						
42	48,4	34,1	121,0	85,3	96,3 92,5	57,3 55,0
43	-	-	-	-	-	-
44	14,6	10,3	36,5	25,8	23,0	13,7
45	5,8	4,1	14,5	10,3	9,3	5,5
46	4,3	3,1	10,8	7,8	9,3	5,5
47	55,6	38,9	139,0	97,3	95,0	56,5
48	41,3	28,9	103,3	72,3	93,0	55,0
49	22,3	15,7	55,8	39,3	32,5	19,3
50	26,2	18,5	65,5	46,3	34,5	20,5
51	18,9	13,3	47,3	33,3	30,8	18,3
52	27,7	19,5	69,3	48,8	48,5	28,9
$\bar{x}$:	30,7	21,6	76,8	54,0	57,0	33,8
s:	15,8	11,1	39,4	27,7	31,3	18,6

Tab.11: Mittelwerte und Standardabweichung der quantitativen IgA-Bestimmungen mit ICS und LC-Partigen

ICS			LC-Partigen	
	mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/ml
Asthma- gruppe				
$\bar{x}$	46,7	31,9	42,0	23,2
s	42,0	30,0	36,8	22,8
Kontr. gruppe				
$\bar{x}$	30,7	21,6	22,8	13,5
s	15,8	11,1	12,1	7,5

Tab.12: Einzelbefunde der quantitativen IgM-Bestimmung mit LC-Partigen im Nasensekret hyposensibilisierter Asthmatiker

Nr.	D (mm)	D ² (mm ²)	IgM-Konzentration	
			mg/dl	IU/ml
1	7,1	50,4	6,8	7,8
2	7,2	51,8	7,1	8,2
3	nicht bestimmt			
4	7,0	49,0	6,5	7,5
5	nicht bestimmt			
6	9,8	96,0	34,2	39,3
7	nicht bestimmt			
8	8,5	72,3	23,4	26,9
9	nicht bestimmt			
10	8,4	70,6	25,0	28,8
11	Ø	Ø	<1,1	<1,3
12	Ø	Ø	<1,1	<1,3
13				
14	9,5	90,3	31,2	35,9
15				
16	9,3	86,5	29,8	34,3
17	6,6	43,6	5,5	6,1
18	6,2	38,4	4,1	4,7
19	6,2	38,4	4,1	4,7
20	6,3	39,7	4,4	5,1
21	5,3	28,1	1,8	2,1
22	-	-	-	-
23	8,3	68,9	21,8	15,1
24	6,3	39,7	4,1	4,7
25				
26	9,4	88,4	30,6	35,2
27	-	-	-	-
28	Ø	Ø	<1,1	<1,3
29	8,1	65,6	20,4	23,5
30	-	-	-	-
31	Ø	Ø	<1,1	<1,3
32	Ø	Ø	<1,1	<1,3

Anm.: Die Proben 6,8,10,13+14, 15+16, 23, 25+26, 29,38 wurden im Verdünnungsverhältnis 1:1 aufgetragen, der Verdünnungsfaktor 2 wurde in der Tab.bereits berücksichtigt. Alle anderen Proben wurden unverdünnt aufgetragen. Eine Berechnung des Mittelwertes entfällt, da fünf Proben unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

Tab.12a: Einzelbefunde der quantitativen IgM-Bestimmung mit LC-Partigen im Nasensekret des gesunden Kontrollkollektivs

Nr.	D (mm)	D ² (mm ²)	IgM-Konzentration	
			mg/dl	IU/ml
33	Ø	Ø	< 1,1	< 1,3
34	Ø	Ø	< 1,1	< 1,3
35				
36	5,4	29,2	2,1	2,4
37	5,9	34,8	3,3	3,8
38	5,6	31,4	5,0	5,8
39				
40	7,3	53,3	7,4	8,5
41				
42	6,5	42,3	5,2	6,0
43	-	-	-	-
44	Ø	Ø	< 1,1	< 1,3
45	6,8	46,2	5,6	6,4
46	6,0	36,0	3,5	4,0
47				
48	7,3	53,3	7,4	8,5
49				
50	Ø	Ø	< 1,1	< 1,3
51	5,4	29,2	2,1	2,4
52	5,3	28,1	1,8	2,1

s. Anm. Tab. 12

Tab.13: Einzelbefunde der quantitativen IgM-Bestimmung mit der kinetischen Nephelometrie im Nasensekret hypsensibilisierter Asthmatiker.
Vergleich mit den Ergebnissen auf LC-Partigen.

Nr.	IgM-Konzentration (ICS)		IgM-Konzentration (LC-Part.)	
	mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/ml
1	nicht bestimmt		6,8	7,8
2	5,07	5,97	7,1	8,2
3	nicht bestimmt		nicht bestimmt	
4	5,24	6,18	6,5	7,5
5	nicht bestimmt			
6	35,4	41,8	34,2	39,3
7			nicht bestimmt	
8	30,6	36,0	23,4	26,9
9			nicht bestimmt	
10	23,58	27,74	25,0	28,8
11	<1,39		<1,1	<1,3
12	1,70	2,00	<1,1	<1,3
13				
14	26,7	31,5	31,2	35,9
15				
16	28,1	33,2	29,8	34,3
17	3,92	4,63	5,3	6,1
18	2,26	2,67	4,1	4,7
19	4,34	5,12	4,1	4,7
20	4,6	5,43	4,4	5,1
21	1,62	1,91	1,8	2,1
22	-	-	-	-
23	20,6	24,2	21,8	25,1
24	4,54	5,34	4,1	4,7
25				
26	21,4	25,2	30,6	35,2
27	-	-	-	-
28	1,38	1,63	<1,1	<1,3
29	17,2	20,3	20,4	23,5
30	-	-	-	-
31				
32	<1,39		<1,1	<1,3

Tab.13a: Einzelbefunde der quantitativen IgM-Bestimmung mit der kinetischen Nephelometrie im Nasensekret des gesunden Kontrollkollektivs.
Vergleich mit den Ergebnissen auf LC-Partigen.

Nr.	IgM-Konzentration (ICS)		IgM-Konzentration(LC-Part.)	
	mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/ml
33	1,56	1,84	<1,1	<1,3
34	1,43	1,69	<1,1	<1,3
35	2,82	3,33	2,1	2,4
36				
37	3,32	3,92	3,3	3,8
38	4,24	5,0	5,0	5,8
39	6,72	7,93	7,4	8,5
40				
41	3,0	3,54	5,2	6,0
42				
43	-	-	-	-
44	<1,39		<1,1	<1,3
45	3,52	4,15	5,6	6,4
46	3,01	3,55	3,5	4,0
47	7,6	8,97	7,4	8,5
48				
49	<1,39		<1,1	<1,3
50	<1,39			
51	2,42	2,86	2,1	2,4
52	2,14	2,53	1,8	2,1

Tab.14: Einzelbefunde der quantitativen IgG-Bestimmung mit LC-Partigen im Nasensekret hyposensibilisierter Asthmatiker

Nr.	D (mm)	D ² (mm ²)	Verdünnungs- faktor	IgG-Konzentration mg/dl	IU/ml
1	8,1	65,6	10	64,5	7,4
2	8,1	65,6	10	64,5	7,4
3	7,4	54,8	10	49,0	5,6
4	7,3	53,3	10	47,0	5,4
5	7,2	51,8	50	220,0	25,3
6					
7	9,4	88,4	10	97,0	11,2
8					
9	11,0	121,0	10	143,0	16,5
10					
11	7,3	53,3	unverd.	4,7	0,5
12	9,2	84,6	unverd.	9,2	1,1
13	8,1	65,6	50	323,0	37,2
14					
15	7,0	49,0	50	205,0	23,6
16					
17	7,4	54,8	10	49,0	5,6
18	7,3	53,3	10	47,0	5,4
19	7,2	51,8	10	45,0	5,2
20	9,8	96,0	2	21,6	2,5
21	10,6	112,4	2	26,2	3,0
22	-	-	-	-	-
23	9,5	90,3	10	100,0	11,5
24	7,3	53,3	10	47,0	5,4
25	8,2	67,2	50	335,0	38,5
26	7,8	60,8	50	290,0	33,4
27	-	-	-	-	-
28	9,4	88,4	unverd.	9,7	1,1
29	8,6	74,0	10	77,0	8,9
30	-	-	-	-	-
31	7,9	62,4	unverd.	6,0	0,7
32	9,8	96,0	unverd.	10,8	1,2
				$\bar{x}$:	95,5
				s:	100,3
					11,0
					11,5

Tab.14a: Einzelbefunde der quantitativen IgG-Bestimmung mit LC-Partigen im Nasensekret des gesunden Kontrollkollektivs.

Nr.	D (mm)	D ² (mm ²)	Verdünnungs- faktor	IgG-Konzentration mg/dl	IU/ml	
33	6,8	46,2	10	37,0	4,3	
34	7,0	49,0	10	41,0	4,7	
35	9,5	90,3	unverd.	10,0	1,2	
36						
37	8,4	70,6	10	72,0	8,3	
38	8,3	68,9	10	69,0	7,9	
39	9,5	90,3	2	20,0	2,4	
40	9,3	86,5	2	19,0	2,2	
41						
42	6,7	44,9	10	35,0	4,0	
43	-	-	-	-	-	
44	5,7	32,5	5	8,8	1,0	
45	10,2	104,0	unverd.	11,9	1,4	
46	10,0	100,0	unverd.	11,4	1,3	
47	6,2	38,4	10	26,0	3,0	
48	6,4	41,0	10	30,0	3,5	
49	6,2	38,4	10	26,0	3,0	
50	7,0	49,0	10	41,0	4,7	
51	9,1	82,8	unverd.	8,9	1,0	
52	9,0	81,0	2	17,4	2,0	
				$\bar{x}$:	28,5	3,3
				s:	18,7	2,1

Tab.15: Einzelbefunde der quantitativen IgG-Bestimmung mit der kinetischen Nephelometrie im Nasensekret hypsensibilisierter Asthmatiker.
Vergleich mit den Ergebnissen auf LC-Partigen.

Nr.	IgG-Konzentration (ICS)		IgG-Konzentration (LC-Partigen)	
	mg/dl	IU/ml	ml/dl	IU/ml
1	61,1	7,57	64,5	7,4
2	59,6	7,39	64,5	7,4
3	50,4	6,25	49,0	5,6
4			47,0	5,4
5	284,0	35,3	220,0	25,3
6				
7	126,0	15,6	97,0	11,2
8				
9	145,0	18,0	143,0	16,5
10				
11	4,09	0,507	4,7	0,5
12	12,5	1,54	9,2	1,1
13	304,0	37,7	323,0	37,2
14				
15	184,0	22,8	205,0	23,6
16				
17	55,7	6,9	49,0	5,6
18	43,0	5,33	47,0	5,4
19	34,5	4,28	45,0	5,2
20	21,6	2,68	21,6	2,5
21	36,2	4,49	26,2	3,0
22	-	-	-	-
23	95,0	11,8	100,0	11,5
24	43,0	5,33	47,0	5,4
25	n.bestimmt	n.best.	335,0	38,5
26	289,0	35,8	290,0	33,4
27	-	-	-	-
28	11,4	1,41	9,7	1,1
29	72,2	8,95	77,0	8,9
30	-	-	-	-
31	6,76	0,84	6,0	0,7
32	14,74	1,83	10,8	1,2
$\bar{x}$:	95,4	11,0	95,5	11,0
s:	93,0	11,5	100,3	11,5

Tab.17: Gegenüberstellung der Ergebnisse auf LC-Partigen für die hyposensibilisierte Asthmagruppe

Nr.	Sekret- menge (μ l)	Albumin (mg/dl)	s-IgA (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgM	s-IgA Alb.	IgG Alb.
1	100	112	65,8	64,5	6,8	0,59	0,58
2	250	152	78,5	64,5	7,1	0,52	0,42
3	80	122	40,5	49,0	-	0,33	0,40
4	200	202	36,0	47,0	6,5	0,18	0,23
5	175	404	387,5	220,0	-	0,96	0,49
6	160	500	307,5		34,2	0,62	
7	40	224	153,0	97,0	-	0,68	0,37
8	50	302	137,8		23,4	0,46	
9	35	420	177,5		-	0,42	0,32
10	55	470	182,5	143,0	25,0	0,39	
11	165	14	26,0	4,7	<1,1	1,86	0,34
12	190	49	31,5	9,2	<1,1	0,64	0,19
13	60	234	182,5			0,78	
14	65	224	172,5	323,0	31,2	0,77	1,41
15	70	244	177,5			0,73	
16	50	256	182,5	205,0	29,8	0,71	0,82
17	340	96	23,0	49,0	5,3	0,24	0,51
18	270	96	19,8	47,0	4,1	0,21	0,49
19	260	50	24,5	45,0	4,1	0,49	0,90
20	680	23	23,5	21,6	4,4	1,02	0,94
21	310	48	45,0	26,2	1,8	0,94	0,55
22	-	-	-	-	-	-	-
23	330	128	67,5	100,0	15,1	0,53	0,78
24	430	125	44,0	47,0	4,7	0,35	0,38
25	155	404	167,5	335,0		0,41	0,83
26	150	420	126,3	290,0	30,6	0,30	0,69
27	-	-	-	-	-	-	-
28	115	42	24,3	9,7	<1,1	0,58	0,23
29	95	122	121,3	77,0	20,4	0,99	0,63
30	-	-	-	-	-	-	-
31	450	18	7,8	6,0	<1,1	0,43	0,33
32	590	40	11,0	10,8	<1,1	0,28	0,27
$\bar{x}$: 203		191	105,0	95,5	-	0,60	0,55
					s:	0,33	0,28

Tab.17a: Gegenüberstellung der Ergebnisse auf LC-Partigen
für die gesunde Kontrollgruppe

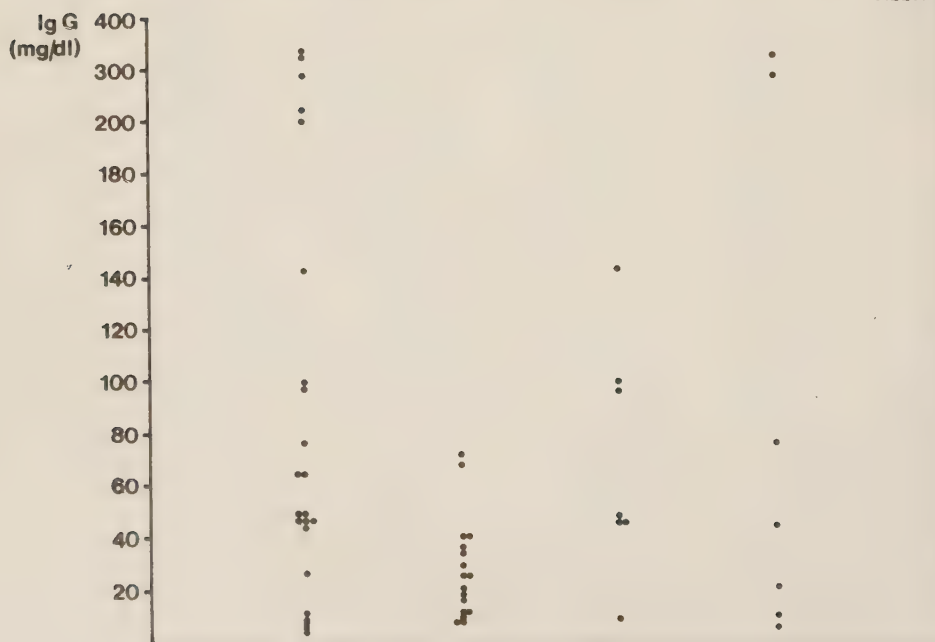
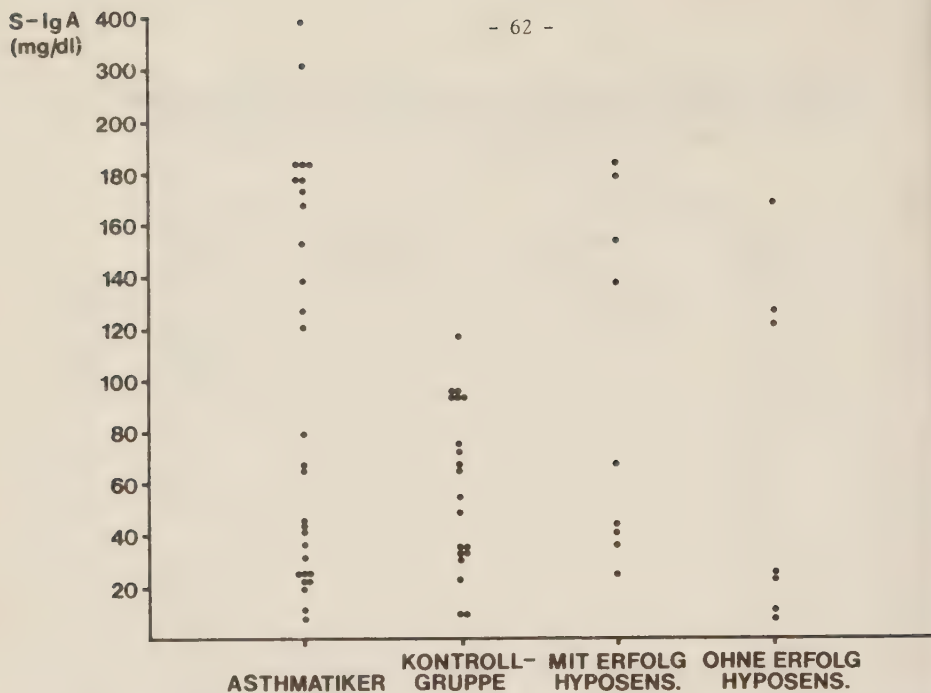
Nr.	Sekret- menge (μ l)	Albumin (mg/dl)	s-IgA (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgM	s-IgA Alb.	IgG Alb.
33	100	74	54,5	37,0	<1,1	0,74	0,50
34	120	72	65,3	41,0	<1,1	0,91	0,57
35	95	202	34,5	10,0	2,1	0,17	0,05
36	80	195	32,5			0,17	
37	210	122	76,3	72,0	3,3	0,63	0,59
38	195	82	67,0	69,0	5,0	0,82	0,84
39	140	117	72,5	20,0	7,4	0,62	0,17
40	130	122	117,5	19,0		0,96	0,16
41	60	215	96,3	35,0	5,2	0,45	0,16
42	75	215	92,5			0,43	
43	-	-	-	-	-	-	-
44	50	111	23,0	8,8	<1,1	0,21	0,08
45	310	78	9,3	11,9	5,6	0,12	0,15
46	350	74	9,3	11,4	3,5	0,13	0,15
47	170	192	95,0	26,0	7,4	0,49	0,14
48	140	176	93,0	30,0		0,53	0,17
49	95	78	32,5	26,0	<1,1	0,42	0,33
50	120	80	34,5	41,0		0,43	0,51
51	320	56	30,8	8,9	2,1	0,55	0,16
52	320	64	48,5	17,4	1,8	0,76	0,27
$\bar{x}$:	162	122	57,0	28,5		0,50	0,29
					s:	0,26	0,22

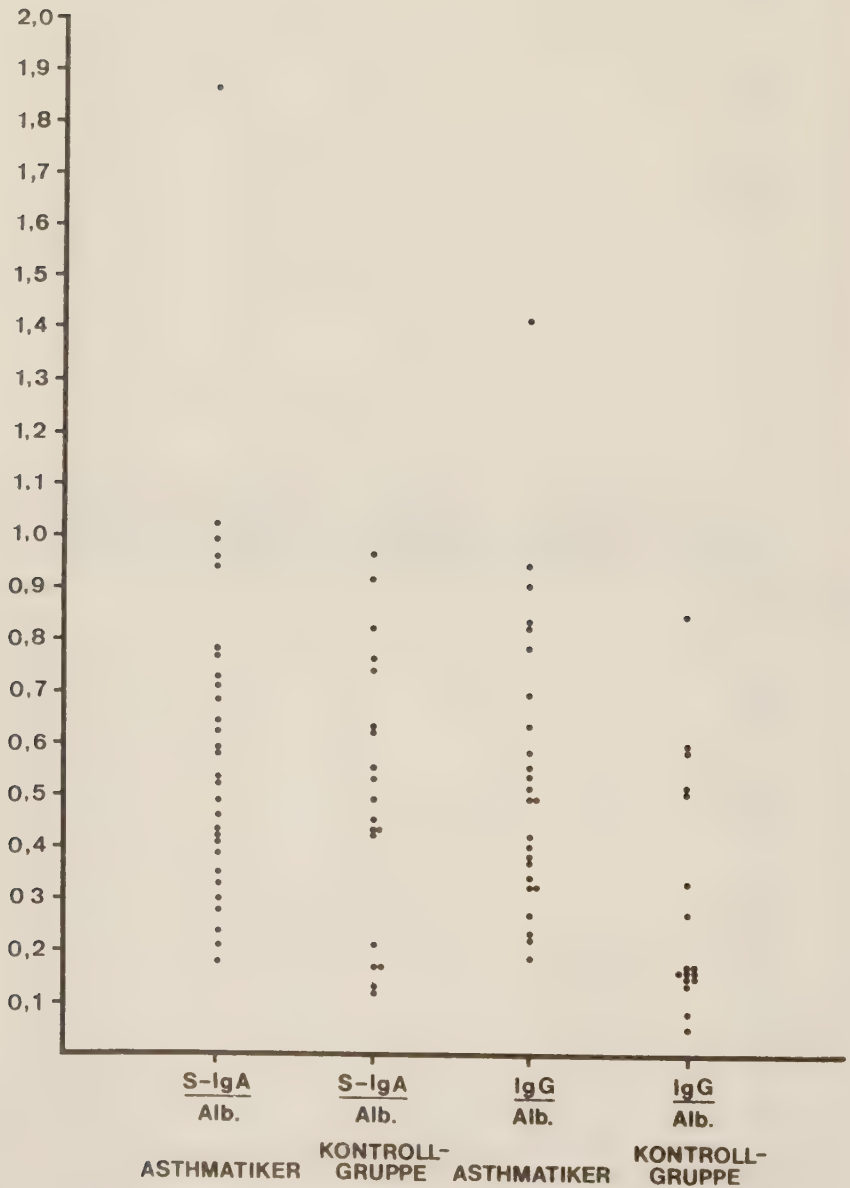
Tab.18: IgG/s-IgA-Quotienten: Ergebnisse und Vergleich
LC-Partigen mit ICS für die Gruppe der hyposen-
sibilisierten Asthmatiker

Nr.	LC-Partigen		ICS	
	<u>mg/dl</u>	<u>IU/ml</u>	<u>mg/dl</u>	<u>IU/dl</u>
	mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/dl
1	0,98	0,19	0,77	0,13
2	0,82	0,16	0,54	0,10
3	1,21	0,26		
4	1,30	0,25	1,05	0,18
5				
6	0,63	0,12	0,66	0,11
7				
8	0,67	0,12	0,68	0,12
9				
10	0,80	0,16	0,61	0,11
11	0,18	0,03	0,10	0,02
12	0,29	0,06	0,23	0,04
13				
14	1,82	0,35	1,23	0,22
15				
16	1,14	0,22	0,73	0,13
17	2,13	0,41	1,49	0,30
18	2,38	0,46	1,39	0,24
19	1,84	0,36	1,63	0,29
20	0,92	0,18	0,73	0,13
21	0,58	0,11	0,56	0,10
22	-	-	-	-
23	1,48	0,28	0,88	0,31
24	1,07	0,20	0,59	0,10
25	2,00	0,39	1,32	
26	2,30	0,44	1,62	0,28
27	-	-	-	-
28	0,40	0,08	0,30	0,05
29	0,64	0,12	0,41	0,07
30	-	-	-	-
31	0,78	0,15	0,51	0,09
32	0,98	0,18	0,60	0,10
$\bar{x}$:	1,1	0,22	0,81	0,15
s:	0,63	0,12	0,43	0,09

Tab.18a: IgG/s-IgA-Quotienten:Ergebnisse und Vergleich
LC-Partigen mit ICS für die Gruppe des gesun-
den Kontrollkollektivs

Nr.	LC-Partigen		ICS	
	<u>mg/dl</u>	<u>IU/ml</u>	<u>mg/dl</u>	<u>IU/ml</u>
	mg/dl	IU/ml	mg/dl	IU/ml
33	0,68	0,13	0,35	0,06
34	0,63	0,12	0,52	0,09
35				
36	0,30	0,06	0,17	0,03
37	0,94	0,18	0,52	0,09
38	1,03	0,20	0,83	0,14
39	0,28	0,06		
40	0,16	0,03	0,18	0,03
41				
42	0,37	0,07	0,23	0,04
43	-	-	-	-
44	0,38	0,07	0,20	0,03
45	1,29	0,26	0,66	0,12
46	1,23	0,24	0,81	0,14
47	0,27	0,05	0,22	0,04
48	0,32	0,06	0,25	0,04
49	0,80	0,16	0,37	0,06
50	1,19	0,23	0,39	0,07
51	0,29	0,06	0,24	0,04
52	0,36	0,07	0,19	0,04
$\bar{x}$:	0,62	0,12	0,38	0,07
s:	0,38	0,08	0,05	0,001





2.5.0 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Konzentrationswerte für das Albumin und die Immunglobuline im Nasensekret variieren bemerkenswert interindividuell unabhängig vom atopischen Status oder der spezifischen Hyposensibilisierung. Die Diskrepanz innerhalb der gesunden Kontrollgruppe scheint sowohl für das Albumin als auch für die Immunglobuline im Nasensekret bei einer der Asthmatikergruppe gegenüber allerdings kleineren Probandenzahl geringer zu sein.

Ergebnisse der Immunglobulinbestimmung, die mit der kinetischen Nephelometrie gewonnen wurden, weichen bis auf die Werte für das IgA in beiden Gruppen nur geringfügig von denen durch Immundiffusion gewonnenen ab. Die Werte für die IgA-Bestimmung mit der Nephelometrie lagen um das 1,2 - 2,2-fache über den Werten auf Immundiffusionsplatten.

Eine gerichtete negative Korrelation zwischen IgA und IgM konnten wir nicht feststellen.

In der Gruppe der hyposensibilisierten Asthmatiker sind die mittleren Konzentrationen für die Immunglobuline IgA und IgG und für Albumin höher als in der Kontrollgruppe. In den Sekreten mit hoher IgA- und IgG-Konzentration finden sich auch die höchsten Werte für das IgM.

Weiterhin ist auffällig, daß sich von Ausnahmen abgesehen die Immunglobulin- und Albuminkonzentrationen umgekehrt proportional zur gewonnenen Sekretmenge verhalten.

Der Unterschied der statistischen Mittelwerte der Globulin/Albumin-Quotienten zwischen den untersuchten Gruppen ist für den IgG/Albumin-Quotienten größer als für den s-IgA/Albumin-Quotienten. Der Mittelwert der s-IgA/Albumin-Quotienten der gesunden Kontrollgruppe ist nur geringfügig geringer als der Mittelwert der Asthmatikergruppe. Dagegen liegt der Mittelwert der IgG/Albumin-

Quotienten der Asthmatikergruppe deutlich über dem der Kontrollgruppe.

Differenziert man nach dem Erfolg der Hyposensibilisierung, wobei wir uns nach Patientenangaben richteten, erkennt man bei den Probanden der mit Erfolg Hyposensibilisierten eine ebenso große Streubreite der Immunglobulinwerte wie bei den Probanden, die erfolglos eine Immuntherapie erhielten. Eine statistische Auswertung mußte in unserer Untersuchung wegen der kleinen Probandenzahl entfallen. Jedenfalls zeigten die Konzentrationswerte der Nasensekrete von Patienten mit erfolgreicher oder erfolgloser Hyposensibilisierung keinen eindeutigen Trend zu höheren oder niedrigeren Immunglobulinwerten.

3.0.0 Diskussion

Quantitative Bestimmungen von Immunglobulinen im Nasensekret bewiesen schon bisher die Prädominanz des Immunglobulin A gegenüber der Prädominanz des Immunglobulin G im Serum (2, 11, 32).

Abhängig von verschiedenen Abnahme- und Bestimmungstechniken wurden unterschiedliche Konzentrationsbereiche für normale und pathologische Nasensekrete angegeben.

MYGIND et al. (32) entnahmen das Nasensekret von 17 gesunden Probanden, 26 Heufieberpatienten, 13 Patienten mit atopischer Dermatitis und 14 Patienten mit Nasenpolypen mit Filterpapierstreifen, die nach Aufsaugen des Sekretes in einer Pufferlösung ausgespült wurden. Die mittleren Konzentrationen für das IgA lagen bei 141 mg/dl, für IgG bei 1,17 mg/dl und für Albumin bei 3,84 mg/dl.

In einer anderen Studie über tageszeitliche Schwankungen der Immunglobulin- und Albuminkonzentrationen im Nasensekret gaben MYGIND und THOMSEN (35) folgende Mittelwerte für nichtallergische und nasengesunde Probanden an: IgA 30 mg/dl, IgG 35 mg/dl und Albumin 170 mg/dl. In der Nacht gemessene Werte waren drei- bis vierfach höher als die am Tag gemessenen. Dennoch wurden aber auch hier sowohl bei den Tages- als auch bei den Nachtwerten große interindividuelle Schwankungen festgestellt.

ROSSEN et al. (52) untersuchten Nasalwaschsekrete nach Einengung auf den quantitativen IgA-Gehalt, der mit 10,6 - 59,2 mg/dl angegeben wurde. Unterschiede in den Globulinmengen bei verschiedenen akuten oder chronischen Atemwegsinfektionen wurden von ihnen nicht festgestellt.

Dagegen wiesen BAUMANN und MEYER (53) in einer Untersuchungsreihe Zusammenhänge zwischen akuten und chronischen Entzündungen in den Nasennebenhöhlen und dem Verhalten von IgA, IgG und IgM sowie Albumin im Nasensekret nach. Als mittlerer Normalwert (Filterpapierstreifenmethode und anschließende Elution) wurden für das Albumin 132 mg/dl, für IgA 75,9 IU/ml und für IgG 10,1 IU/ml ermittelt. Bei akuter Sinusitis waren hohe Albumin- und IgG-Spiegel infolge der Transsudation auffällig. IgA verhielt sich im Verlauf der Behandlung anders. Wahrscheinlich aufgrund einer vermehrten Lokalsynthese kam es zu einer überschießenden IgA-Produktion mit Nachweis im Sekret und anschließender Rückkehr zu Normalwerten. Bei den chronischen Sinusitiden zeigten IgG und Albumin hohe Konzentrationswerte im Nasensekret, während das IgA eine Tendenz zu mittleren bis stark erniedrigten IgA-Werten im Sinne eines IgA-Mangels zeigten. In keinem der untersuchten Fälle konnte IgM stellvertretend für IgA nachgewiesen werden.

SALVAGGIO et al. (54) bestimmten im Nasalwaschsekret von allergischen und gesunden Kindern (4 - 8 Jahre) IgG, IgA, Albumin und Gesamtprotein. Die Konzentrationen der untersuchten Stoffe variierten auch hier interindividuell in bemerkenswerter Weise, unabhängig vom atopischen Status. Jedoch fanden sich höhere Mittelwerte für das IgA und IgG in der Atopikergruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Die Albuminkonzentration schwankte ebenfalls stark in beiden Gruppen, dagegen waren die IgA/Albumin-Quotienten und die IgG/Albumin-Quotienten nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen. Folgende mittlere Konzentrationsangaben wurden gemacht: IgA 9 mg/dl, IgG 3,3 mg/dl (Atopikergruppe); IgA 5,9 mg/dl, IgG 1,7 mg/dl (Kontrollgruppe).

HOBDDAY et al. (55) verglichen die Konzentrationen des IgA, IgG, IgE und Albumins asthmatischer und gesunder Kinder (6 - 14 Jahre) im Nasalwaschsekret. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen des Albumins, IgG und IgA zwischen beiden Gruppen, jedoch war der mittlere IgE-Gehalt in der Asthmatikergruppe erhöht.

Gleiche Befunde erhoben ISHIZAKA und NEWCOMB (41). Die Werte für das IgA im Nasensekret variierten zwischen 15 und 193 mg/dl.

COHEN et al. (44) bildeten Quotienten aus IgA und IgG, die sich bei den asthmatischen Kindern nicht von denen der Kontrollgruppe unterschieden, bei Kindern mit akuten Infektionen der oberen Atemwege war der IgA/IgG-Quotient durchschnittlich höher.

BRANDTZAEG (11) hat in einer Untersuchung über freie sekretorische Komponente im Nasalwaschsekret eines Gesunden 117,8 mg/dl IgA gemessen.

Den Einfluß parenteraler oder lokaler Immuntherapie auf die Komposition der Immunglobuline im Serum und in den Sekreten haben einige Untersucher ausgewertet.

So konnten nach der lokalen Immunisierung mit Polioviren von OGRA et al. (56), mit Influenzavakzine von WALDMAN et al. (57) oder mit Diphtherietoxoid von NEWCOMB et al. (58) eine Antikörperantwort im Serum und in den exokrinen Sekreten nachgewiesen werden, wogegen eine parenterale Immunisierung einen geringen Einfluß auf die Antikörperbildung in den exokrinen Sekreten hatte.

BUTCHER et al. (59) immunisierten mit Tetanustoxoid-Nasentropfen 12 Atopiker und 14 Nichtatopiker. Beide Gruppen reagierten nach der lokalen Immunisierung mit einem Anstieg der IgA-Antikörper (Radioimmunsorptionsmethode).

Die Gesamtkonzentrationen von IgG und IgM blieben unbeeinflusst.

TSE, WICHER und ARBESMAN (43) untersuchten Pollenallergiker und gesunde Probanden. Alle Nasenwaschsekrete enthielten IgA und IgG in nachweisbarer Menge, IgM konnte nicht nachgewiesen werden. Der IgA-Gehalt betrug 2 - 35 mg/dl, der IgG-Gehalt 0,5 - 20 mg/dl. Zwischen beiden Probandengruppen wurde kein Unterschied in den Immunglobulinkonzentrationen gefunden. Mittels Radioimmundiffusion und Radioimmunelektrophorese waren bei der Mehrzahl der Allergiker spezifische Antikörper (IgG und s-IgA) gegen Pollenantigene nachweisbar. Parenterale Immuntherapien mit Pollenextrakten hatten nur einen geringen Einfluß auf die verschiedenen Antikörper im Nasensekret. Die Patientengruppe mit parenteraler Hyposensibilisierung wies höhere IgG-Antikörpertiter im Serum auf.

DEUSCHL et al. (60) entnahmen Nasensekret und Serum von Patienten mit pollenallergischer Rhinitis während und nach spezifischer Hyposensibilisierung mit Graspollenextrakt und untersuchten das Material mit einer radioimmunologischen Methode. Im Serum stiegen die Konzentrationen für IgE während der präseasonalen Hyposensibilisierung als Reaktion auf die parenterale Immuntherapie an, um während und nach der Pollensaison wieder abzufallen. IgG- und IgA-Antikörpertiter stiegen unter der Therapie im Serum kontinuierlich an. Im Nasensekret waren die Antikörpertiteranstiege geringer oder nicht immer nachweisbar. Nur der IgG/Albumin-Quotient zeigte einen noch signifikanten Anstieg gegenüber der Kontrollgruppe. Der geringe allergenspezifische Antikörperanstieg blockierender Antikörper der IgG- oder IgA-Klasse am Erfolgsorgan wurde für die nicht immer ausreichende Symptombesserung verantwortlich gemacht.

PLATTS-MILLS et al. (61) fanden demgegenüber bei ihrer Untersuchung über den Effekt der parenteralen Hypo-sensibilisierung mit Pollenextrakten einen Titeranstieg blockierender Antikörper (IgG und IgA) im Nasensekret hyposensibilisierter Patienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen (Radioimmunoassay gegen Antigen E). Sowohl die IgA- als auch die IgG-Antikörper hemmten in vitro die Histaminausschüttung. Die Gesamt-IgA-Konzentration in der Nasalwaschlösung der Allergiker war gering höher als die in der Kontrollgruppe.

Über ähnliche Ergebnisse berichteten DOLOVICH, TOMASI und ARBESMAN (64), die Nasenwaschlösungen von Pollinotikern auf den Gehalt an blockierenden Antikörpern der IgA-Klasse untersuchten. Bei zwei von sechs Probanden wurden IgA-Antikörper mit blockierenden Eigenschaften nachgewiesen.

In einer neueren Veröffentlichung bestimmten FILIPP et al. (63) im Nasensekret von Patienten mit pollenallergischer Rhinopathie die Titer der IgE-Antikörper und das Gesamt-IgA vor und nach spezifischer Hyposensibilisierung. Nach einer vorübergehenden Zunahme der IgE - Antikörper kam es zur Wiederabnahme der IgE-Antikörperspiegel, in einigen Fällen blieb der Titer gleich oder stieg weiter an. Das Gesamt-IgA war im Verlauf der parenteralen Immuntherapie in ansteigender Konzentration nachweisbar. In fünf von sieben erfolglos behandelten Allergikerfällen kam es trotz Immuntherapie nur zum mäßigen Anstieg des Gesamt-IgA bei weiterem Anstieg der IgE-Antikörper. In allen erfolgreich hyposensibilisierten Fällen waren eine Reduktion der IgE-Antikörper und ein signifikanter Anstieg des Gesamt-IgA nachweisbar.

CHAPMAN und PLATTS-MILLS (62) haben eine Studie über die Bindungsaktivität mit einem Radioimmunoassay von IgG-, IgA- und IgE-Antikörpern im Serum gegen die Milbenart *Dermatophagoides pteronyssinus* veröffentlicht. In allen drei Antikörperklassen waren spezifische Antikörper im Serum nachweisbar. Für IgG-AK wurde der größte Anteil bewiesen. Zwischen der Radioallergosorbentechnik (RAST) und der IgE-Bindungsaktivität bestand eine gute Korrelation. Nach parenteraler Immuntherapie mit Milbenextrakt kam es zum Anstieg der IgG-Bindungskapazität im Serum.

Bereits 1922 wurde von COOKE (65) die akzidentelle Auslösung einer Bronchialabstruktion im Rahmen einer intrakutanen Testung mit Hausstaubextrakten beschrieben. 1929 (66) konnte indirekt das Vorhandensein von Serumantikörpern gegen Hausstaub und deren Übertragbarkeit durch passive Hautsensibilisierung und im Prausnitz-Küster-Test gezeigt werden.

Die parenterale Hyposensibilisierung ist seit 1911 (NOON und FREEMAN; 67, 68) eine gebräuchliche Methode der allergenspezifischen Behandlung atopischer Patienten mit allergischen Symptomen. Kontrollierte Studien über die Hyposensibilisierung mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenextrakten haben sehr verschiedene klinische Ergebnisse herausgearbeitet. Die British Tuberculosis Association (69) fand 1968 nach dreimonatiger Behandlung mit Hausstaubextrakten in einer Einfachblindstudie keine subjektive Besserung allergischer Symptome. Im Widerspruch dazu beschrieb AAS (70) 1971 nach dreijähriger Behandlung eine bemerkenswerte Symptombesserung bei Hausstaubasthmatikern, die durch Bronchialprovokationsteste belegt wurde.

Über mäßige Besserung berichteten MAUNSELL et al. (71) 1971 nach Hyposensibilisierung mit *Dermatophagoides farinae* und SMITH (72) 1971 mit *Dermatophagoides pteronyssinus*. 1973 wiesen D'SOUZA et al. (73) im Serum mit *D. pteronyssinus* behandelter Patienten spezifische IgG-Antikörper nach, deren Anstieg mit einer klinischen Besserung einherging, wenn zugleich der spezifische IgE-Antikörpertiter rückläufig war.

Für den Mechanismus der klinischen Besserung nach Hyposensibilisierung existieren zahlreiche Hypothesen, jedoch ist der genaue Mechanismus noch nicht vollständig geklärt (60).

Nach einer Theorie vermögen blockierende Antikörper (75) das in das Erfolgsorgan eindringende Allergen zu binden (blockieren), so daß entweder eine geringere Anzahl allergener Moleküle an die Mastzell-fixierten Reagine gebunden wird oder weniger Allergen in Kontakt mit dem Reagin-produzierenden System kommt. Im ersten Fall bewirkt die verminderte Allergen-Reagin-Reaktion eine Symptomerleichterung durch geringere Ausschüttung von Mediatorsubstanzen, im letzteren Fall würde ein inhibitorischer Effekt direkt oder über ein vermittelndes T-Zell-System auf die Reaginsynthese in den Plasmazellen ausgeübt.

Auch nichtimmunologische Mechanismen sind denkbar. In der frühen Phase der Hyposensibilisierung könnte das parenteral applizierte Allergen zu einer Ausschüttung von Mediatorsubstanzen führen, was eine lokale oder systemische Reaktion auslösen könnte. Weil die Mastzellen zur Erneuerung ihrer Histaminspeicher einige Wochen benötigen (BOREUS, 74) könnten unterschwellige klinische Reaktionen zur Hyposensibilisierung der Mastzellen führen, die dann gegenüber dem natürlichen Allergen refraktär wären. Eine weitere Erklärung für den langanhaltenden

Effekt der Hyposensibilisierung wäre die Änderung der Sensibilität auf biologische Substanzen des Schockorgans selbst. Hohe Antikörpertiter im Serum erreichen die Sekrete oder die Mukosa des Schockorgans durch Transsudation und gehören überwiegend der IgG-Klasse an (80). Weiterhin führen parenteral applizierte Allergene auch zur vermehrten Lokalsynthese von Immunglobulinen am Schockorgan.

Die direkte Applikation eines Allergens an die Mukosa des Schockorgans würde vielleicht der erfolgreichste Weg sein, um eine gute Lokalproduktion und Akkumulation blockierender Antikörper direkt am Erfolgsorgan zu erreichen. Die Immunisierung am Schockorgan bringt lokal gebildete Immunglobuline der Klassen IgG, IgA und IgM hervor (80). Weiterhin bleibt auch die Auswirkung einer kombinierten (parenteralen und lokalen) Immuntherapie zu untersuchen. Die lokale Applikation eines chemisch modifizierten Allergens ("Allergoids") mit erhaltener immunstimulierender bei herabgesetzter allergischer Wirkung hätte die größte Chance, ausreichend hohe spezifische Antikörpertiter zu erzeugen (60).

TOMASI et al. (80) gehen in einer neueren Untersuchung davon aus, daß ein zusammenhängendes Mukosa-assoziiertes Lymphgewebe existiert (MALT = mucosal-associated lymphoid tissue system), welches Darm, Lunge, Milchdrüsen, Speichel- und Tränendrüsen sowie den Urogenitaltrakt umfassen. MESTECKY et al. (81) demonstrierten in beeindruckender Weise, daß gesunde Probanden, die abgetötete Bakterien (*Streptococcus mutans*, ein potentiell kariogenes Bakterium) in Kapseln peroral erhielten, binnen einer Woche spezifische IgA-Antikörper im Speichel und in der Tränenflüssigkeit entwickelten.

Wie schon erwähnt, gehören die blockierenden Antikörper hauptsächlich der IgG- und IgA-Klasse an (61). Bereits

die Nasensekrete von allergischen Patienten vor der Hypo-sensibilisierung enthalten mehr spezifische IgG- und IgA-Antikörper als die der Nichtallergiker (43, 61, 64, 76, 77). Einige Autoren bewiesen, daß die spezifischen Antikörper der IgG-Klasse nach Hyposensibilisierung mit Gras-pollenextrakt überwiegend der nichtkomplementbindenden Subgruppe IgG 4 angehören (78, 79).

Ob IgA-Mangel im Serum oder in den Sekreten eine Voraussetzung für eine allergische Reaktionslage ist, wird in der Literatur zum Teil widersprüchlich bewertet. Unterschiedliche Bestimmungsmethoden und unterschiedliches Probandenalter könnten eine Erklärung dafür bieten. So kann nicht ausgeschlossen werden, daß ein physiologischer oder pathologischer IgA-Mangel in bestimmten Lebensabschnitten eine erhöhte Penetration von Allergenen zur Folge hat und eine Sensibilisierung auslöst (54). Ebenso könnten auch bei normalem IgA-Spiegel IgA-Formen vorliegen, die in ihrer biologischen Wertigkeit anders, aber mit den von uns angewandten Methoden nicht meßbar sind, zum Beispiel Strukturabnormalitäten der sekretorischen Komponente (54).

Bezüglich unserer Untersuchungen stimmen wir mit den in der Literatur (33, 42; 43, 54, 55) bekannten interindividuellen Schwankungsbreiten der Albumin- und Immunglobulinkonzentrationen überein. Die Konzentrationsangaben in Mittelwerten sind zum Teil sehr diskrepant. Hier spielen jedoch Unterschiede methodischer Art wie Abnahme- und Bestimmungstechniken eine wesentliche Rolle.

Mit der von uns angewandten Nasensekretabnahmetechnik ist im Gegensatz zu den Nasenwaschverfahren und Elutionsverfahren eine Direktbestimmung von Absolutkonzentrationen der untersuchten Stoffe im Nasensekret möglich. Da bekannt ist, daß die Nasensekretion tageszeitlichen

Schwankungen und damit Schwankungen der Konzentration der einzelnen Stoffe unterworfen ist (32, 33, 34), wurde die Sekretabnahme bei allen Probanden auf einen definierten Zeitraum gelegt. Patienten, die die Immunglobulinzusammensetzung verändernde Pharmaka (Glukokortikoide) benötigten wurden ausgeschlossen. Trotzdem fallen auch in unserer Untersuchung große interindividuelle Schwankungen auf. Der Unterschied hängt sicherlich auch von der Sekretmenge in den Nasenwegen zur Zeit der Untersuchung ab. Der in die Nasenhaupthöhle eingebrachte Wattestreifen selbst übt eine lokale Reizung aus und kann außerdem bei den Allergikern als Allergen wirken. Wenn die Produktion des serösen Sekretes durch dieselben Mechanismen wie die Produktion des Speichels (BRANDTZAEG 82) beeinflußt wird, hat eine hohe sekretorische Aktivität eine niedrigere Immunglobulinkonzentration zur Folge. Unsere Untersuchungen stimmen damit überein. Becherzellen und gemischte tubeoalveoläre Drüsen in der Tunica propria sind primär für die Sekretion verantwortlich (46). Inwieweit durch Transsudation oder Exsudation Serumbestandteile in das Sekret gelangen, ist bei normaler Schleimhautsekretion noch nicht endgültig geklärt. Nach intravenöser Injektion von Fluorescein fanden INGELSTEDT und IVSTAM (83, 84) keine Fluoreszenz der gesunden Nasenschleimhaut. Bei akuten Entzündungen und allergischen Reaktionen stellten sie eine Fluoreszenz fest.

MYLEY und BROGAN (85, 86, 87) zeigten mit Hilfe fluoresceinmarkierten Albumins, daß Sputum von Asthmatikern mehr Albumin enthält als Sputum von Bronchitikern. Als Ursache benannten sie eine erhöhte Transsudation. BONOMO und D'ADDABBO (88) bestätigten dieses Ergebnis mit radioaktiv markiertem Albumin.

Weitere Faktoren für die interindividuellen Konzentrations-

schwankungen sind sicherlich die unterschiedliche Altersverteilung, genetische Faktoren, die Immunitätslage und geschlechtsspezifische (z.B.hormonelle) Einflüsse. ALFORD (89) stellte mit zunehmendem Alter der Probanden eine stetige Abnahme der IgA-Konzentrationen im Nasensekret fest.

In Übereinstimmung mit der Arbeit von SALVAGGIO et al. (54) imponierten auch bei uns die mittleren höheren IgA- und IgG-Konzentrationen in der Atopikergruppe. Ob ein beträchtlicher Teil der Immunglobuline vom Serum durch Transsudation ins Nasensekret gelangt war, teilweise aufgrund einer entzündeten Mukosa der allergischen Probanden, konnte von uns nicht untersucht werden. Nützlich erscheint uns dazu eine gleichzeitige Mitbestimmung der Serumkonzentrationen.

Ein Antagonismus zwischen IgA und IgM (3, 4, 5) konnte von uns nicht bestätigt werden.

Weiterhin beschrieb SALVAGGIO (54) einen annähernd gleichen IgA/Albumin- und IgG/Albumin-Quotienten für die Allergiker- und die Kontrollgruppe. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß SALVAGGIO und seine Mitarbeiter die Befunde für Kinder und Jugendliche ohne spezifische Hyposensibilisierung veröffentlicht haben.

DEUSCHL, JOHANSSON und FAGERBERG (60) beobachteten einen Anstieg des IgG/Albumin-Quotienten im Nasensekret nach spezifischer Hyposensibilisierung mit Pollenallergenen, dagegen veränderte sich der IgA/Albumin-Quotient vor und nach Hyposensibilisierung in nicht signifikantem Umfang.

Im Ergebnisteil nahmen wir bereits Bezug auf Arbeiten von LORIN (50) und MYGIND (32), die ein Anti-7 S-IgA-Serum für den Nachweis des sekretorischen 11 S-IgA benutzten. Sie errechneten eine Unterbestimmung um den Faktor 2,5,

den wir in unseren Tabellen berücksichtigt haben. Je nach Zusammensetzung des Nasensekret-IgA (7 S, 11 S, andere polymere IgA) wurden unterschiedliche Faktoren der Unterbestimmung angegeben. Unterschiede im Grad der IgA-Polymerisation resultieren in verschiedener Diffusionsrate im Agargel und folglich in einer Fehlbestimmung, wenn nur ein Standard benutzt wird. Einige Autoren isolierten daher mit chromatographischen Verfahren aus Kolostrum-IgA reines 11 S-IgA und setzten das so erhaltene s-IgA als Standard ein.

Die mit der Immundiffusionsmethode gemessenen Werte können also nur annähernde Werte sein. So wurde auch bei unserer Untersuchung die größte Diskrepanz zwischen kinetischer Nephelometrie und radialer Immundiffusionsmethode bei der Bestimmung des IgA erhalten. Zwischen dem IgA-Polymer und dem Albumin können sich Komplexe ausbilden, wie sie für das Hyperviskositätssyndrom bei IgA-Myelomen beschrieben wurden (90, 91, 92). Solche Komplexe unterdrücken bei der radialen Immundiffusion das Diffusionsvermögen vom IgA in den Agar, wodurch niedrigere Konzentrationswerte als erwartet erhalten werden.

VIRELLA und FUDENBERG (93) verglichen Werte für gereinigtes Kolostrum-IgA (s-IgA). Nephelometrisch bestimmte Werte lagen ungefähr dreifach über den mit Immundiffusion bestimmten Werten. Die Studie bewies, daß die Immunglobulinbestimmung mit der Nephelometrie nicht durch physikochemische Eigenschaften hochmolekularer Immunglobulin-komplexe oder Immunglobulin-Albumin-Komplexe gestört wird.

Die kinetische Nephelometrie erlaubt damit eine schnelle und präzise Messung von Immunglobulinkonzentrationen auch in Sekreten. Bestimmte Testseren und Präparationen sind notwendig, um auch spezifische Antikörper zu bestimmen.

Einen weiteren Diskussionspunkt betrifft die unterschiedliche Verdünnung unserer Sekrete, um in den optimalen Meßbereich der LC-Partigenplatten zu gelangen. Das Ausmaß von Komplexbildungen und Spontanpolymerisation in vitro kann von uns nicht abgeschätzt werden. Daraus ergäbe sich ein unterschiedliches Diffusionsvermögen und eine Fehlbestimmung für unterschiedliche Verdünnungen eines Sekretes.

Zu berücksichtigen sind lagerungsbedingte Verluste am Immunglobulingehalt. BRANDTZAEG et al. (94) geben für das IgA einen Verlust von 10 bis 20 % nach mehrmonatiger Lagerung in der Tiefkühltruhe an. Um den lagerungsbedingten Fehler gering zu halten, wurden die Proben nach dem Auftauen bei Zimmertemperatur sofort analysiert.

Unter der Annahme eines ungefähr gleichen lagerungsbedingten Fehlers für alle Immunglobuline, würden sich die Konzentrationsverhältnisse zueinander kaum verändern.

4.0.0 Zusammenfassung

Es wurden die Nasensekrete von 16 gegen Hausstaub und/oder Hausstaubmilben hyposensibilisierten Asthmatikern und von zehn gesunden Kontrollpersonen quantitativ nach der Methode der radialen Immundiffusion und nach der Methode der kinetischen Nephelometrie auf den Gehalt an den Immunglobulinen A, M und G untersucht. Albumin wurde mittels der radialen Immundiffusion bestimmt.

Die Konzentrationswerte für die Immunglobuline im Nasensekret streuten stark in beiden Probandengruppen unabhängig von der Bestimmungsmethode. Ebenfalls fand sich eine große Variationsbreite für die Albuminkonzentration.

Je größer die Sekretmenge in beiden Probandengruppen war, desto niedrigere Konzentrationen an Immunglobulinen und Albuminen wurden gemessen.

Die durchschnittlichen Konzentrationswerte für die bestimmten Immunglobuline lagen in der Asthmatikergruppe mit spezifischer Hyposensibilisierung über denen der gesunden Kontrollgruppe. Ein Antagonismus zwischen den Immunglobulinen A und M wurde nicht nachgewiesen. Der Unterschied der statistischen Mittelwerte der Globulin/Albumin-Quotienten zwischen den untersuchten Gruppen war für den IgG/Albumin-Quotienten größer als für den s-IgA/Albumin-Quotienten.

Verlaufsuntersuchungen vor, während und nach spezifischer Hyposensibilisierungsbehandlung sind notwendig, um bei der großen Streubreite der Konzentrationswerte möglicherweise einen Aufschluß über den Erfolg der Immuntherapie und die Prognose des Asthmas erhalten zu können.

Die kinetische Nephelometrie stellt eine einfache Methode zur Bestimmung auch niedriger Immunglobulinkonzentrationen in den Sekreten dar. Eine Weiterentwicklung von Testseren und Präparationen zur Bestimmung spezifischer Antikörper wäre wünschenswert.

5.0.0 Literaturverzeichnis

1. TOMASI,Th.,B.
 Secretory Immunoglobulins.
 New Engl.J.Med. 287/10 (1972), 500
2. TOMASI,Th.,B., J.BIENENSTOCK
 In: Advances in Immunology, Bd.9,
 Hrsg.: Dixon,F.J., H.H.Kunkel,
 New York: Academic Press 1968, 1 - 96
3. BRANDTZAEG,P., I.FJELLANGER, S.T.GJERULDSSEN
 Immunoglobulin M:Local Synthesis and Selective
 Secretion in Patients with Immunglobulin A
 Deficiency.
 Science 160 (1968), 789
4. BRANDTZAEG,P.
 Human Secretory Immunoglobulins.
 II.Salivary Secretions from Individuals with
 Selectively Excessive or Defective Synthesis
 of Serum Immunoglobulins.
 Clin.exp.Immunol. 8 (1971), 69
5. CRABBE, P.A., J.F.HEREMANS
 Lack of Gamma-A-Immunoglobulins in Serum of
 Patients with Steatorrhoea.
 Gut 7 (1966), 119
6. MASSON,P.L., J.F.HEREMANS
 Molecular Size of A-Immunoglobulin from
 Bronchial Secretions.
 Biochim. biophys.Acta 120 (1966), 172
7. TOMASI,Th.B., E.M.TAN, A.SOLOMON, R.A.PENDERGAST
 Characteristics of an Immune System
 Common to Certain External Secretions.
 J.exp.Med. 121 (1965), 101

8. LINDH,E., I.BJÖRK
Binding of Secretory Component to Dimers of
Immunoglobulin A.
Eur.J.Biochem. 62 (1976), 263
9. GABL,F., D.PASTNER
Die immunologische Bedeutung von Immuno-
globulin A in Serum und Sekreten.
Wien.klin.Wschr. 85/22 (1973), 397
10. MESTECKY,J., P.KULHAVY, F.W.KRAUS
Studies on Human Secretory Immunoglobulin A
II.Subunit Structure .
J.Immunol. 108 (1972), 738
11. BRANDTZAEG,P.
Human Secretory Immunoglobulins.
4.Quantitation of Free Secretory Piece.
Acta path.microbiol.scand. Section B,
79 (1971), 189
12. KOBAYASHI,K.
Studies on Human Secretory IgA
Comparative Studies of the IgA-Bound Secre-
tory Piece and the Free Secretory Piece Protein.
Immunochemistry 8 (1971), 785
13. BRANDTZAEG,P.
Human Secretory Immunoglobulin.
Acta path.microbiol.scand. Section B,
79 (1971), 165
14. ISCAKI,S., C.GENESTE, J.PILLOT
Human Secretory Component -I
Evidence for a New Antigenic Specificity.
Immunochemistry 15 (1978), 401
15. BRANDTZAEG,P.
Human Secretory Immunoglobulins
VI.Association of Free Secretory Piece with
Serum IgA in Vitro.
Immunology 21 (1971), 323

16. BRANDTZAEG, P.
Human Secretory Immunoglobulin M.
Immunology 29 (1975), 559
17. OGRA, P.L., P.R. COPPOLA, M.H. Mc GILLIVARY.
J.L. DZIERBA
Mechanisms of Mucosal Immunity to Viral Infections
in Gamma-A-Immunoglobulin-Deficiency Syndromes.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 145 (1974), 811
18. ESKELAND, T., P. BRANDTZAEG
Does J-chain Mediate the Combination of 19 S
IgM and Dimeric IgA with the Secretory Component
Rather than Being Necessary for their
Polymerization ?
Immunochemistry 11 (1974), 161
19. MESTECKY, J., J. ZIKAN, W.T. BUTLER
Immunoglobulin M and Secretory Immunoglobulin A:
Presence of a Common Polypeptide Chain Different
from Light Chain.
Science 171 (1971), 1163
20. SVEHAG, S.E., B. BLOTH
Ultrastructure of Secretory and High-Polymer
Serum Immunoglobulin A of Human and Rabbit
Origin.
Science 168 (1970), 847
21. BRANDTZAEG, P., I. FJELLANGER, S.T. GJERULDSSEN
Localization of Immunoglobulins in Human
Nasal Mucosa.
Immunochemistry 4 (1967), 57
22. TOURVILLE, D., R. ADLER, J. BIENENSTOCK, Th. B. TOMASI
The Human Secretory Immunoglobulin System:
Immunohistological Localization of Gamma-A,
Secretory "Piece" and Lactoferrin in Normal
Human Tissues.
J. exp. Med. 129 (1969), 411

23. BUTLER, W.T., R.D.ROSSEN, Th.A.WALDMANN
The Mechanism of Appearance of Immunoglobulin A
in Nasal Secretions in Man.
J.clin.Invest. 46/12 (1967), 1883
24. BRANDTZAEG, P.
Mucosal and Glandular Distribution of Immuno-
globulin Components: Differential Localization
of Free and Bound SC in Secretory Epithelial Cells.
J.Immunology 112 (1974), 1553
25. BRANDTZAEG, P., E.SAVILAHTI
Further Evidence for a Role of Secretory Component
(SC) and J Chain in the Glandular Transport of IgA.
Adv.exp.Med.Biol. 107 (1978), 219
26. CRIFO, S. M.RUSSO
IgA Transport through the Human Nasal Mucosa:
an Immunoenzymatic Study.
Acta Otolaryngol. 89 (1980), 214
27. NAKASHIMA, T., Y.HAMASHIMA
Local Immune System of Nasal Mucosa in Inflammation
IgA Distribution and Secretory Activity.
Ann.Otol. 89 (1980), 140
28. CLARKE, M., J.A.SPUDICH
Non Muscle Contractile Proteins: the Role of
Actin and Myosin in Cycle Motility and Shape
Determination.
Amer.Rev.Biochem. 46 (1977), 797
29. UNDERDOWN, B.J., K.J.DORRINGTON
Studies on the Structural and Conformational Basis
for the Relative Resistance of Serum and Secretory
Immunoglobulin A to Proteolysis.
J.Immunol. 112 (1974), 949
30. HEREMANS, J.F., P.BRANDTZAEG
Progress in Immunology II, Bd.1
Hrsg.: L.Brent, J.Holborow
North-Holland Publishing Company (1974), 238

31. TADA,T., K.ISHIZAKA
Distribution of Gamma-E Forming Cells in
Lymphoid Tissues of the Human and Monkey.
J.Immunol. 104 (1970), 377
32. MYGIND,N., B.WEEKS, S.ULLMAN
Quantitative Determination of Immunoglobuline
in Nasal Secretion.
Int.Archs.Allergy 49 (1975), 99
33. MYGIND,N., J.THOMSEN
Diurnal Variation of Nasal Protein Concentration.
Acta oto-lar. 82 (1976), 219
34. HUGHES,E.C., R.L.JOHNSON
Circadian and Interpersonal Variability
of IgA in Nasal Secretion.
Ann.Otol.Rhinol.Lar. 82 (1973), 216
35. MENZIO ,P., B.MORRA, A.SARTORIS, R.MOLINO, M.BUSSI,
G.CORTESINA
Nasal Secretory IgA Circadian Rhythm:A Single Dose
Suppression Test.
Ann.Otol. 89 (1980), 173
36. PLATTS-MILLS, Th.A.E.
Local Production of IgG, IgA and IgE Anti-
bodies in Grass Pollen Hay Fever.
J.Immunol. 122 (6) (1979), 2218
37. MICHEL,H.
Indikationen, Kontraindikationen und diagnosti-
scher Aussagewert von Hauttestungen.
Dtsch.Med.J. 22 (1971), 105
38. COOKE,R.A.
Studies in Specific Hypersensitiveness.
IV.New Etiologic Factors in Bronchial Asthma.
J.Immunol. 7 (1927), 147

39. CURRAN, W.S., G. GOLDMAN
The Incidence of Immediately Reacting Allergy
Skin Tests in a "Normal" Adult Population.
Ann. Intern. Med. 55 (1961), 777
40. ANDERSON, T.O., L. RIFF, G. JACKSON
Immunoelectrophoresis of Nasal Secretions
During a Common Cold.
J. Immunol. 89 (1962), 691
41. ISHIZAKA, K., R.W. NEWCOMB
Presence of Gamma E in Nasal Washings and
Sputum from Asthmatic Patients.
J. Allergy 46 (1970), 197
42. ROSSEN, R.D., A.L. SCHADE, W.T. BUTLER, J.A. KASEL
The Proteins in Nasal Secretion.
J. clin. Invest. 45 (1966), 768
43. TSE, K.S., K. WICHER, C.E. ARBESMAN
Effect of Immunotherapy on Appearance of
Antibodies in External Secretions.
J. Allergy clin. Immunol. 51 (1973), 208
44. COHEN, A. B., S. GOLDBERG, R.L. LONDON
Immunoglobulins in Nasal Secretions of Infants.
Clin. exp. Immunol. 6 (1970), 753
45. SCHORN, K., K. HOCHSTRASSER, V. PASEMANN
Untersuchungen zur Transsudationsfähigkeit der
menschlichen Nasenschleimhaut durch Bestimmung
von Intermediärstoffwechselenzymen im Sekret
bei verschiedenen inneren Erkrankungen.
Laryngol. Rhinol. 54 (1975), 660
46. EICHNER, H.
Eine neue Methode zur Gewinnung von Nasensekret und
erste Untersuchungen zur Eiweißzusammensetzung des
Nasensekretes mittels Diskelektrophorese.
Laryngol. Rhinol. 53 (1979), 269

47. TRAXLER, G.
Kinetische Nephelometrie.
Medizintechnik 3 (1979), 79
48. MARRACK, J. R., C. B. RICHARDS
Light-Scattering of the Formation of Aggregates
in Mixtures of Antigen and Antibody.
Immunology 20 (1971), 1019
49. MANCINI, G., A. O. CARBONARA, J. F. HEREMANS
Immunochemical Quantitation of Antigens by
Single Radial Immunodiffusion.
Immunochemistry 2 (1965), 235
50. LORIN, M. J., P. F. GAERLAN, I. D. MANDEL
Quantitative Composition of Nasal Secretions
in Normal Subjects.
J. Lab. clin. Med. 80 (1972), 275
51. Präparateinformation der Behringwerke zu den
Protein-Standard-Seren LC-V und LC-A sowie
zu den LC-Partigen-Immundiffusionsplatten.
Literatur: C. B. REIMER et al.: Progress towards
International Reference Standards for Human
Serum Protein.
J. biol. Standardization 6 (1978), 133
52. ROSSEN, R. D., A. L. SCHADE, W. T. BUTLER, J. A. KASEL
The Proteins in Nasal Secretion: A Longitudinal
Study of the Gamma-A-Globulin, Gamma-G-Globulin,
Albumin, Siderophilin, and Total Protein Concen-
trations in Nasal Washings from Adult Male Vo-
lunteers.
J. clin. Invest. 45/5 (1966), 768
53. BAUMANN, H., P. MEYER
Zum Immunglobulinspiegel im Nasensekret bei
Nasennebenhöhlenentzündungen.
Laryngol. Rhinol. 57 (1978), 653
54. SALVAGGIO, J., M. LOPEZ, P. ARQUEMBOURG, R. WALDMAN,
M. SLY
Salivary, Nasal Wash, and Sputum IgA Concentrations
in Atopic and Nonatopic Individuals.
J. Allergy clin. Immunol. 51 (1973), 335

55. HOBDAJ,J.D., M.CAKE, K.J.TURNER
A Comparison of the IgA, IgG and IgE in Nasal Secretions from Normal and Asthmatic Children. Clin.exp.Immunol. 9 (1971), 577
56. OGRA,P.L., D.T.KARZON, F.RIGHTHAND, M.Mac GILLIVRAY
Immunglobulin Response in Serum and Secretions after Immunization with Live and Inactivated Polio Vaccine and Natural Infection. N.Engl.J.Med. 279 (1968), 893
57. WALDMAN,R.H., J.A.KASEL, R.V.FULK, Y.TOGO, R.B.HORNICK, G.G.HEINER, A.T.DAWKINS, J.J.MANN
Influenza Antibody in Human Respiratory Secretions after Subcutaneous or Respiratory Immunization with Inactivated Virus. Nature 218 (1968), 594
58. NEWCOMB,R.W., K.ISHIZAKA, B.L.De VALD
Human IgG and IgA Diphtheria Antitoxin in Serum, Nasal Fluids and Saliva. J.Immunol. 103 (1969), 215
59. BUTCHER,B.T., J.E.SALVAGGIO, G.A.LESLIE
Secretory and Humoral Immunologic Response of Atopic and Non-Atopic Individuals to Intranasally Administered Antigen. Clin.Allergy 1 (1975), 33
60. DEUSCHL ,H., S.G.O.JOHANSSON, E.FAGERBERG
IgE, IgG and IgA Antibodies in Serum and Nasal Secretions during Parenteral Hyposensitization. Clin.Allergy 7 (1977), 315
61. PLATTS-MILLS,T.A.E., R.K.von MAUR, K.ISHIZAKA, P.S.NORMAN, L.M.LICHTENSTEIN
IgA and IgG Anti-Ragweed Antibodies in Nasal Secretions. J.clin.Invest. 57 (1976), 1041
62. CHAPMAN,M.D., T.A.E.PLATTS-MILLS
Measurement of IgG, IgA and IgE Antibodies to Dermatophagoides pteronyssinus by Antigen-Binding Assay, Using a Partially Purified Fraction of Mite Extract (F₄P₁). Clin:exp.Immunol. 34 (1978), 126

63. FILIPP, G., G. LEHMANN, W. D. HARTUNG, W. MOOTZ
Klinisch-experimentelle Studie zum Wirkungs-
mechanismus der spezifischen Desensibilisierung.
Allergologie 3 (1980), 138
64. DOLOVICH, J., T. B. TOMASI, C. E. ARBESMAN
Antibodies of Nasal and Parotid Secretions
of Ragweed-Allergic Subjects.
J. Allergy 45 (1970), 286
65. COOKE, R. A.
Studies in Specific Hypersensitiveness.
IV. New Etiologic Factors in Bronchial Asthma.
J. Immunol. 7 (1927), 147
66. STORM van LEEUWEN, W., K. KRAUSE, P. W. Tissot van
PATTOT
Über die Empfindlichkeit gegen Hausstaub.
Z. Immunitätsforsch. 62 (1929), 390
67. NOON, L.
Prophylactic Inoculation against Hay Fever.
Lancet i, (1911), 1572
68. NOON, L., J. FREEMAN
Further Observations on the Treatment of Hay
Fever by Hypodermic Inoculations of Pollen
Vaccine.
Lancet ii (1911), 814
69. BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION
Treatment of House Dust Allergy.
Brit. Med. J. iii (1968), 774
70. AAS, K.
Hyposensitisation in House Dust Allergy Asthma.
Acta Paed. Scand. 60 (1971), 264
71. MAUNSELL, K., D. G. WRAITH, A. M. HUGHES
Hyposensitization in Mite Asthma.
Lancet i (1971), 967

72. SMITH, A.P.
Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus Antigen: Trial in Asthma Induced by House Dust.
Brit.Med.J. IV (1971), 204
73. D'SOUZA, M.F., J. PEPYS, I.D. WELLS, E. TAI, F. PALMER, B.G. OVERELL, I.T. Mc GRATH, M. MEGSON
Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus in House Dust Allergy: A Controlled Study of Clinical and Immunological Effects.
Clin.Allergy 3 (1973), 177
74. BOREUS, L.O.
Further Observations in Anaphylactic Mast Cell Changes in the Nasal Mucosa of Guinea-Pigs in vivo.
Acta phys.Scand. 52 (1961), 309
75. COOKE, R.A., J.H. BARNARD, S. HEBALD, A. STULL
Serological Evidence of Immunity with Co-Existing Sensitization in a Type of Human Allergy (Hay Fever).
J.exp.Med. 62 (1935), 733
76. LICHTENSTEIN, L.M., P.S. NORMAN, W.L. WINKENWERDER, A.G. OSLER
In vitro Studies of Human Ragweed Allergy: Changes in Cellular and Humoral Activity Associated with Specific Desensitization.
J.clin.Invest. 45 (1966), 1126
77. YAGI, Y., P. MAIER, D. PRESSMAN, C.E. ARBESMAN, R.E. REISMAN
The Presence of the Ragweed Binding Antibodies in the Beta-2A- Beta 2M and Gamma-Globulins of the Sensitive Individuals.
J.Immunol. 91 (1963), 83
78. DEVEY, M.E., D.V. WILSON, A.W. WHEELER
The IgG Subclasses of Antibodies to Grass Pollen Allergens Produced in Hay Fever Patients during Hyposensitization.
Clin.Allergy 6 (1976), 227

79. GIESSEN, van der, M., W.L.HOMAN, G.van KERNEBEEK,
A.C.AALBERSE, P.H.DIEGES
Subclasses Typing of IgG Antibodies Formed by
Grass Pollen Allergic Patients during Immuno-
therapy.
Int.Archs.Allergy 50 (1976), 625
80. TOMASI,T.B., L.LARSON, S.CHALLACOMBE, P.Mc NAHB
Mucosal Immunity: The Origin and Migration Patterns
of Cell in the Secretory System.
J.Allergy clin.Immunol. 65/1 (1980), 12
81. MESTECKY,J., J.R.Mc GHEE, R.R.ARNOLD, S.M.MICHALEK,
S.J.PRINCE, J.L.BOBB
Selective Induction of an Immune Response in
Human External Secretions by Ingestion of Bacterial
Antigen.
J.clin.Invest. 61 (1978), 731
82. BRANDTZAEG,P.
Human Secretory Immunoglobulins VII.
Archs.Oral.Biol. 16 (1971), 1295
83. INGELSTEDT,S., B.IVSTAM
The Source of Nasal Secretion in the Normal
Condition.
Acta oto-laryng. 37 (1949), 445
84. INGELSTEDT,S., B.IVSTAM
The Source of Nasal Secretion in Infections, Aller-
gic, and Experimental Conditions.
Acta oto-laryng. 37 (1949), 451
85. BROGAN, T.D., H.C.RYGLEY, L.NEALE, J.YASSA
Soluble Proteins of Bronchopulmonary Secretions
from Patients with Cystic Fibrosis, Asthma and
Bronchitis.
Thorax 36 (1975), 72
86. RYLEY ,H.C., T.D.BROGAN
Variation in the Composition of Sputum in
Chronic Chest Diseases.
J.exp.Path. 49 (1968), 625

87. RYLEY, H.C., T.D. BROGAN
Quantitative Immuno-electrophoretic Analysis of the Plasma Proteins in the Sol Phase of Sputum from Patients with Chronic Bronchitis.
J.clin.Path. 26 (1973), 852
88. BONOMO, L., A.D'ADDABBO
Albumin-I-131 Turnover and Loss of Protein into the Sputum in Chronic Bronchitis.
Clin.chim.Acta 10 (1964), 214
89. ALFORD, R.H.
Effects of Chronic Bronchopulmonary Disease and Aging on Human Nasal Secretion IgA Concentration.
J.Immunol. 101/5 (1968), 984
90. VIRELLA, G., R.V. PRETO, F. GRACA
Polymerized Monoclonal IgA in Two Patients with Myelomatosis and Hyperviscosity Syndrome.
Br.J.Haematol. 30 (1975), 479
91. VIRELLA, G., H.H. FUDENBERG
Polymerized IgA and Serum Hyperviscosity Syndrome in Human and Animal Multiple Myeloma.
Ric.clin.Lab. 6/3 (1976), 125
92. BLOTH, B.
Purification, Antibody Activity and Ultrastructure of Secretory and High-Polymer IgA.
Acta pathol.microbio.scand., Sect.B 78 (1970), 226
93. VIRELLA, G., H.H. FUDENBERG
Comparison of Immunoglobulin Determinations in Pathological Sera by Radial Immunodiffusion and Laser Nephelometry.
Clin.Chem. 23/10 (1977), 1925
94. BRANDTZAEG, P., I. FJELLANGER, S.T. GJERULDSSEN
Human Secretory Immunoglobulins: I. Salivary Secretion from Individuals with Normal or Low Levels of Serum Immunoglobulins.
Scand.J.Haemat. 12 (1970), 1

Für die freundliche Überlassung des Themas dieser
Dissertationsarbeit und für die beratende Unter-
stützung möchte ich mich bei Herrn Professor Dr.
med.H. M i c h e l, Freie Universität Berlin,
Klinikum Steglitz, bedanken.

Weiterhin bin ich für die freundliche HNO-ärztliche
Untersuchung der Patienten und für die Beratung den
Ärzten und Schwestern der HNO-Poliklinik des Klini-
kum Steglitz, besonders Herrn Professor Dr. Z ü h l k e
und Herrn Dr. M a t t h i a s zu Dank verpflichtet.

Für die Überlassung klinisch-chemischer Diagnostik-
apparate danke ich herzlich Herrn Dr. H e r o l d,
Chefarzt des Medizinischen Zentrallaboratoriums am
Städtischen Krankenhaus Am Urban sowie der Firma
Beckman, München, für die Überlassung immunologi-
scher Diagnostika.

Für Schreibarbeiten und Durchsicht bin ich Frau I. W o l f,
für die Graphiken Fräulein Ch. J u n g h a n n s zu
Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Name: Reinhard S c h ö n g a r t h
geboren am 21. April 1951 in Berlin
als letztes von sechs Kindern des
Pensionärs Richard Schöngarth sen.
und seiner Ehefrau Viktoria, geb. Heidzion.

Schule: 1957 - 1961 3. Grundschule, Berlin-
Wilmerdorf
1961 - 1971 Goethe-Gymnasium, Berlin-
Wilmerdorf
1971 Erwerb der Allgemeinen Hoch-
schulreife.

Universität: 1972 - 1973 3 Semester Chemiestudium an
der Technischen Universität
Berlin
1973 - 1979 Medizinstudium an der Freien
Universität Berlin
1979 Approbation als Arzt.

Heirat: 06.01.1978 in Berlin
Ehefrau: Božica Schöngarth-Aleksić
geb. Aleksić
geb. am 27.12.1951 in Skopje/
Jugoslawien
Beruf: Zahnärztin
Kind: Melanie Schöngarth
geb. am 24.06.1980 in Berlin

Beruf: 1979 - 1980 Praxisvertretungen
01.10.1980 -
15.06.1981 Assistenzarzt im Medizinischen
Zentrallaboratorium des Städt.
Krankenhauses Am Urban, Berlin

seit
15.06.1981 Assistenzarzt auf der II. Inne-
ren Abteilung des Städt. Kran-
kenhauses Am Urban, Berlin.

